BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

ĐỖ HỒNG NGỌC

PHÂN TÍCH SỰ HÌNH THÀNH TÍN HIỆU PHẢN VỆ TỪ CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2017-2021

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

ĐỖ HỒNG NGỌC

Mã sinh viên: 1801498

PHÂN TÍCH SỰ HÌNH THÀNH TÍN HIỆU PHẢN VỆ TỪ CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO ADR TỰ NGUYỆN TẠI VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2017-2021

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:
1. **PGS. TS. Vũ Đình Hòa**
2. **ThS. Nguyễn Thế Chung**

Nơi thực hiện :
Trung tâm DI & ADR Quốc gia

HÀ NỘI – 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin được bày tỏ sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Vũ Đình Hòa** – Phó Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Giảng viên bộ môn Dược lâm sàng – Trường Đại học Dược Hà Nội, người thầy đã hướng dẫn và tận tình chỉ bảo tôi trong quá trình thực hiện khóa luận tốt nghiệp.

Tôi xin chân thành cảm ơn **ThS. Nguyễn Thế Chung** – Chuyên viên Viện Dược liệu, đã hướng dẫn tôi từ những ngày đầu tiên thực hiện đề tài và đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ sự biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh** – Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Giảng viên bộ môn Dược lực – Trường Đại học Dược Hà Nội, người đã định hướng và cho tôi những nhận xét quý báu trong quá trình thực hiện đề tài này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc nhất đến **ThS. Cao Thị Thu Huyền** – Chuyên viên Trung tâm DI&ADR Quốc gia, người chị luôn đồng hành, động viên và tận tình hướng dẫn tôi. Chị đã sát cánh, giúp đỡ tôi từ những định hướng đầu tiên đến khi khóa luận này hoàn thiện đến bước cuối cùng. Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến **ThS. Nguyễn Hoàng Anh** và những anh chị chuyên viên Trung tâm DI&ADR Quốc gia đã luôn nhiệt tình giúp đỡ, lắng nghe và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài khóa luận tốt nghiệp.

Tôi cũng xin cảm ơn **SV. Trần Quỳnh Nga**, **DS. Ngô Nhật Long, SV. Ngô Bá Trung** và các anh chị học viên, sinh viên khác đã hỗ trợ, sát cánh bên tôi trong quá trình thực hiện đề tài này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến Ban giám hiệu và các thầy cô trong trường Đại học Dược Hà Nội luôn chỉ dạy, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và tích lũy kiến thức.

Cuối cùng, cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới gia đình, anh chị em và bạn bè đã hết lòng yêu thương, giúp đỡ và là điểm tựa vững chắc về tinh thần cho tôi trong học tập và cuộc sống.

Hà Nội, ngày 05 tháng 06 năm 2023
Sinh viên

Đỗ Hồng Ngọc

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MỤC LỤC

DANH MỤC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT
DANH MỤC CÁC BẢNG
DANH MỤC HÌNH VẼ, SƠ ĐỒ, ĐỒ THỊ
ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1: TỔNG QUAN 3
1.1. Tổng quan về phản vệ do thuốc 3
1.1.1. Khái niệm phản vệ 3
1.1.2. Gánh nặng về y tế và kinh tế của phản vệ do thuốc 3
1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán phản vệ 5
1.1.4. Phân loại mức độ nặng của phản vệ 6
1.1.5. Các thuốc gây phản vệ thường gặp 6
1.1.6. Các yếu tố nguy cơ gây phản vệ 8
1.1.7. Dự phòng và xử trí phản vệ 10
1.2. Tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện 12
1.2.1. Hệ thống báo cáo ADR tự nguyện 12
1.2.2. Các nghiên cứu về phát hiện tín hiệu phản vệ từ cơ sở báo cáo ADR tự nguyện… 14
1.3. Bối cảnh chung liên quan đến việc ghi nhận báo cáo về phản vệ trong giai đoạn 2017-2021 20
1.3.1. Các văn bản pháp quy có tính pháp lý liên quan đến phản vệ 20
1.3.2. Ảnh hưởng của đại dịch Covid-19 tại Việt Nam 20
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 22
2.1. Đối tượng nghiên cứu 22
2.2. Phương pháp nghiên cứu 22
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 22
2.2.2. Quy trình nghiên cứu 22
2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu 24
2.3.1. Các đặc điểm các báo cáo phản vệ 24
2.3.2. Tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017-2021 25
2.4. Phương pháp xử lý dữ liệu 25
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 26
3.1. Đặc điểm báo cáo phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2017 – 2021 26
3.1.1. Tỷ lệ báo cáo phản vệ qua từng năm 26

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3.1.2. Xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2021 (trước và sau làn sóng thứ 2 của đại dịch Covid-19) 27
3.1.3. Thông tin hành chính trong các báo cáo phản vệ 27
3.1.4. Đặc điểm của bệnh nhân ghi nhận từ các báo cáo phản vệ 29
3.1.5. Đặc điểm của thuốc nghi ngờ gây phản vệ 30
3.1.6. Đặc điểm của phản ứng phản vệ được ghi nhận trong báo cáo 33
3.2. Tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017 – 2021…… 37
Chương 4: BÀN LUẬN 42
4.1. Đặc điểm báo cáo phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2017-2021 42
4.2. Tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam 49
4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu 54
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT ..... Error! Bookmark not defined.
KẾT LUẬN 56
ĐỀ XUẤT 57
TÀI LIỆU THAM KHẢO 58

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

Kí hiệu, chữ viết tắt	Thuật ngữ Tiếng Anh	Thuật ngữ Tiếng Việt
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor	Thuốc ức chế men chuyển angiotensin
ADR	Adverse Drug Reaction	Phản ứng có hại của thuốc
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy	Hội Dị ứng và Miễn dịch Lâm sàng Australia
ATC	Anatomical - Therapeutic - Chemical	Hệ thống phân loại giải phẫu - điều trị - hóa học
AWaRe	Access, Watch, Reserve	Danh mục phân loại kháng sinh theo 3 nhóm Access, Watch, Reserve
BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network	
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
COX-1	Cyclooxygenase-1	
CSDL		Cơ sở dữ liệu
EAACI	European Academy of Allergy & Clinical Immunology	Viện Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng Châu Âu
EMA	European Medicines Agency	Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network	Hệ thống giám sát Phản vệ và Dị ứng thức ăn của Hoa Kỳ
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System	Hệ thống báo cáo biến cố bất lợi của FDA
FDA	Food and Drug Administration	Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report	Hệ thống báo cáo biến cố bất lợi của Nhật Bản
ICU	Intensive Care Unit	Đơn vị điều trị tích cực
LDL	Low Density Lipoprotein	Lipoprotein tỉ trọng thấp
MGPS	Multi - item Gamma Poisson	

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	Cơ quan Quản lý Thuốc và các Sản phẩm y tế của Vương quốc Anh
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Thuốc chống viêm không steroid
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
PRR	Proportional Reporting Ratio	
ROR	Reporting Odds Ratio	Tỷ suất chênh báo cáo
Trung tâm DI&ADR Quốc gia	The National Centre of Drug Information and Adverse Drug Reactions monitoring	Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc
UMC	Uppsala Monitoring Centre	Trung tâm Giám sát thuốc toàn cầu Uppsala
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System	Hệ thống báo cáo biến cố bất lợi của vaccin của Hoa Kỳ
WAO	World Allergy Organization	Tổ chức Dị ứng Thế giới
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. So sánh phương pháp tính tần suất và xác suất Bayes 15
Bảng 1.2. Bảng 2x2 về quan hệ giữa thuốc – phản ứng 16
Bảng 1.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của ROR theo số lượng cáo gặp ADR của thuốc nghi ngờ 17
Bảng 1.4. Kết quả của một số nghiên cứu về phản vệ trong CSDL Cảnh giác Dược 18
Bảng 2.1. Bảng 2x2 về quan hệ giữa thuốc – phản vệ 23
Bảng 3.1. Đơn vị báo cáo ADR 28
Bảng 3.2. Phân loại cán bộ y tế báo cáo ADR 28
Bảng 3.3. Đặc điểm về tuổi, giới tính 29
Bảng 3.4. Tiền sử dị ứng ghi nhận từ báo cáo phản vệ 30
Bảng 3.5. Các nhóm dược lý nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất 31
Bảng 3.6. Các thuốc nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất 32
Bảng 3.7. Đường dùng của các thuốc liên quan đến phản vệ 33
Bảng 3.8. Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ 33
Bảng 3.9. Biểu hiện phản vệ ghi nhận được trên bệnh nhân 34
Bảng 3.10. Mức độ nặng của phản vệ 34
Bảng 3.11. Mức độ nghiêm trọng của phản vệ 35
Bảng 3.12. Cách xử trí ghi nhận từ báo cáo phản vệ 35
Bảng 3.13. Đường dùng adrenalin ghi nhận trong các báo cáo phản vệ 36
Bảng 3.14. Kết quả sau xử trí phản vệ 36
Bảng 3.15. Các tín hiệu phản vệ mới xuất hiện 37
Bảng 3.16. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc kháng sinh 38
Bảng 3.17. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc NSAIDs 39
Bảng 3.18. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc cản quang 40
Bảng 3.19. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc gây tê, gây mê 40
Bảng 3.20. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch 40
Bảng 3.21. ROR_{hc} (95%CI) của các chế phẩm vaccin Covid-19 41

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, SƠ ĐỒ, ĐỒ THỊ

Hình 2.1. Quy trình phân loại báo cáo case, non-case 23
Hình 3.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ theo từng năm..... 26
Hình 3.2. Xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2021 27
Hình 3.3. Người gửi báo cáo ADR ở các tuyến bệnh viện.....29

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phản vệ là một trong những phản ứng có hại của thuốc (ADR) nghiêm trọng trong thực hành lâm sàng do có thời gian khởi phát nhanh, không thể dự đoán trước, không phụ thuộc vào liều dùng và có thể dẫn đến tử vong nếu không được xử trí kịp thời [7]. Theo Tổ chức Dị ứng Thế giới (2020), tỷ lệ phản vệ chung trên thế giới là 50-112 trường hợp/100000 người, trong khi tỷ lệ này ở Châu Âu thấp hơn, ước tính khoảng 1,5-7,9 trường hợp/100000 người [29], [83]. Tỷ lệ phản vệ có sự khác nhau giữa các nghiên cứu, phụ thuộc vào định nghĩa được sử dụng, phương pháp nghiên cứu và khu vực địa lý [29]. Theo một tổng quan hệ thống năm 2019, tỷ lệ phản vệ chung ở trẻ em cao hơn, thường dao động từ 1-761/100000 người, trong đó, tỷ lệ này do thuốc ước tính khoảng 0,3-0,6/100.000 người [101]. Xu hướng nhập viện do sốc phản vệ do thuốc ngày càng tăng và tỷ lệ khoảng 0,5-51/100000 người [48], [50]. Phản vệ không chỉ gây ra những tác động tiêu cực lên sức khỏe mà còn gây ra những gánh nặng về kinh tế cho bệnh nhân và xã hội. Vì vậy, hoạt động giám sát phản vệ do thuốc là một trong những nhiệm vụ cần được đặt lên hàng đầu khi sử dụng thuốc trên lâm sàng.

Trong các phương pháp phát hiện và giám sát ADR nói chung và phản vệ nói riêng, nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện là phương pháp đơn giản, ít tốn kém, được áp dụng phổ biến tại nhiều quốc gia và ghi nhận nhiều kết quả đáng chú trọng [68]. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu về phản vệ trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR cũng đã được tiến hành từ năm 2015 và kết quả cho thấy phản vệ nổi lên như một mối quan tâm mới với tỷ lệ lớn trong toàn cơ sở dữ liệu (13,7% so với tổng số báo cáo ADR trong giai đoạn 2010-2019) [12]. Bên cạnh sự hình thành tín hiệu phản vệ của các thuốc điển hình đã được xuất hiện trong y văn như kháng sinh, NSAIDs, thuốc gây mê, gây tê …, các nghiên cứu trong các giai đoạn gần đây đã ghi nhận thêm tín hiệu của các thuốc mới như thuốc cản quang, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch [11], [12].

Những năm trở lại đây, đã có thêm nhiều thay đổi trong hoạt động y tế tại nước ta, từ tác động của đại dịch Covid-19, sự mở rộng của các chương trình y tế quốc gia (chương trình quản lý kháng sinh, chương trình chống lao quốc gia, tiêm chủng vaccin Covid-19…) và sự ra đời của nhiều văn bản pháp pháp quy khẳng định tính pháp lý của hoạt động Cảnh giác dược, giám sát an toàn của thuốc [111]. Điều đó dẫn tới việc sử dụng thuốc để chẩn đoán, điều trị, dự phòng cho bệnh nhân cũng có sự thay đổi đáng kể so với các giai đoạn trước đó và có thể ảnh hưởng tới hình ảnh của phản vệ trong giai đoạn này. Vì vậy, hoạt động định kỳ tổng kết báo cáo ADR tự nguyện và tiến hành các nghiên cứu phân tích tín hiệu an toàn thuốc (trong đó có tín hiệu về phản vệ) là yêu cầu cấp thiết, từ đó tăng cường cảnh báo với nhân viên y tế và góp phần thúc đẩy sử dụng thuốc hợp lý trên lâm sàng.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Xuất phát từ thực tế trên, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài **"Phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2017-2021"** với hai mục tiêu sau:

1. Mô tả đặc điểm các báo cáo phản vệ được ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2017-2021.
2. Phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017-2021.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về phản vệ do thuốc

1.1.1. Khái niệm phản vệ

Thuật ngữ "phản vệ" lần đầu tiên được sử dụng vào năm 1901 bởi Charles Richet và Paul khi thử nghiệm trên động vật và nhận định đây là phản ứng xảy ra ở liều thấp hơn liều tạo miễn dịch và hình thức tử vong cũng khác với khi dùng liều gây độc [30]. Khái niệm "phản vệ" theo Charles Richet và Paul nhanh chóng được công nhận trên lâm sàng. Tuy nhiên, trong một thời gian dài, hiện tượng phản vệ mới chỉ được ghi nhận trên động vật và chưa ghi nhận ca tử vong nào trên người. Đến khi thuốc được sử dụng rộng rãi hơn, đã có những bằng chứng lâm sàng cho thấy con người cũng có nguy cơ gặp phản vệ, tuy nhiên cơ chế gây do miễn dịch hay không do miễn dịch vẫn còn rất nhiều tranh cãi [30]. Năm 2003, Tổ chức Dị ứng Thế giới (WAO) đã thống nhất sử dụng thuật ngữ "anaphylaxis" cho biến cố phản vệ sau khi sử dụng thuốc, bất kể phản vệ thông qua cơ chế nào [30].

Năm 2005, Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ và Hệ thống giám sát Phản vệ và Dị ứng thức ăn (NIAID/FAAN) đã thống nhất đưa ra một định nghĩa rộng về phản vệ như sau: "Phản vệ là một phản ứng dị ứng nghiêm trọng, khởi phát nhanh và có thể gây tử vong" [63]. Định nghĩa này nhằm phản ánh diễn biến và mức độ nghiêm trọng của phản vệ, có thể sử dụng cho cả giới y khoa và trong cộng đồng. Tại Việt Nam, ngày 29/12/2017, Bộ Y tế đã ban hành "Thông tư 51/2017/TT-BYT: Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ" cũng đưa ra định nghĩa sau: "Phản vệ là một phản ứng dị ứng, có thể xuất hiện ngay lập tức từ vài giây, vài phút đến vài giờ sau khi cơ thể tiếp xúc với dị nguyên gây ra các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, có thể nghiêm trọng dẫn đến tử vong nhanh chóng" [7]. Về cơ bản, định nghĩa này cũng phản ánh diễn biến và mức độ nghiêm trọng của phản vệ như định nghĩa của NIAID/FAAN.

Tác nhân gây ra phản vệ đã được ghi nhận rất đa dạng, bao gồm: thức ăn, nọc độc côn trùng, thuốc, … Tổng quan này tập trung trình bày về một trong những tác nhân chính gây phản vệ là thuốc.

1.1.2. Gánh nặng về y tế và kinh tế của phản vệ do thuốc

1.1.2.1. Gánh nặng về y tế

Phản vệ đã trở thành một mối quan ngại với sức khỏe toàn cầu, bởi phản ứng này được ghi nhận ở hầu hết các quốc gia trên thế giới và là nguyên nhân của các tổn thất về sức khỏe và kinh tế. Tỷ lệ phản vệ chung trên thế giới không nhỏ và được ước tính khoảng 50-112 trường hợp/100000 người. Trong khi đó, ở châu Âu, một tổng quan hệ thống (2013) cho thấy tỷ lệ mắc là 1,5-7,9/100.000 người và ước tính rằng 0,3% dân số sẽ gặp phản vệ vào một thời điểm nào đó trong đời [29]. Ở Hoa Kỳ, khoảng 1/3000 bệnh

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

nhân nhập viện được báo cáo nguyên nhân do phản vệ do thuốc và ở Anh, số ca nhập viện vì sốc phản vệ do thuốc tăng 82% trong vòng 20 năm (1992-2012), từ khoảng 0,78 lên 1,4/100.000 dân-năm [41]. Mặc dù phản vệ là một phản ứng toàn thân nghiêm trọng, nhưng biến cố tử vong rất hiếm với 0,33-3/1000000 người. Tử vong xảy ra ở 1% số ca nhập viện và 0,1% số ca cấp cứu do sốc phản vệ. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong đang có xu hướng tăng lên [41]. Nghiên cứu trên Cơ sở dữ liệu về Tử vong Quốc gia tại Hoa Kỳ (2014) ghi nhận sốc phản vệ gây tử vong gia tăng ở Hoa Kỳ từ năm 1999 đến 2010, từ 0,27/1000000 người trong năm 1999-2001 lên 0,51/1000000 trong năm 2008-2010 [81].

1.2.2.2. Gánh nặng về kinh tế

Mặc dù những nghiên cứu về gánh nặng kinh tế của phản vệ do thuốc hiện nay chưa được chú trọng thực hiện, nhưng trên thực tế, chi phí ước tính cho việc chẩn đoán, điều trị và tìm căn nguyên gây phản vệ là rất cao. Bên cạnh đó, chi phí cũng tăng lên thêm đối với những bệnh nhân không được chẩn đoán phản vệ kịp thời hoặc chẩn đoán không chính xác và không được phân tầng mức độ nguy cơ phù hợp [25]. Tổng quan hệ thống của B. Cardosoa và T. Moscosoahi (2022) ghi nhận chi phí trực tiếp liên quan đến điều trị phản vệ do thuốc dao động trong khoảng từ 71,14-6230 USD/bệnh nhân và việc xét nghiệm để tìm căn nguyên phản vệ, sàng lọc dị ứng ước tính khoảng 288-105,253 USD/bệnh nhân. Cũng trong nghiên cứu này, chi phí liên quan đến số lần cấp cứu và nhập viện do phản vệ dao động từ 46,51-3125 USD [25]. Chi phí dành cho phản vệ bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như nhu cầu điều trị, số ngày nhập viện và chuyển khoa ICU [25]. Theo nghiên cứu mô phỏng trên quần thể bệnh nhân tại khoa Cấp cứu ở một bệnh viện tại Hoa Kỳ, chi phí bệnh nhân phải chi trả cho mỗi ca phản vệ có tiên lượng tử vong được cứu sống ước tính khoảng 10 triệu USD/người [93]. Bên cạnh chi phí nhập viện và điều trị, gánh nặng đối với gia đình và thời gian chăm sóc bệnh nhân phản vệ cũng là một vấn đề đáng chú ý [112].

Thêm vào đó, phản vệ còn tạo ra gánh nặng cho ngân sách nhà nước trong hoạt động phòng ngừa và giảm thiểu nguy cơ. Ví dụ như Australia là một quốc gia có tỷ lệ dị ứng cao và xu hướng phản vệ ở nước này đang tăng. Vì vậy, năm 2022, chính phủ Australia đã đầu tư 26,9 triệu đô la để giải quyết các vấn đề về dị ứng và sốc phản vệ trong 4 năm (2022-2026), chi phí này dành cho việc thành lập các hiệp hội chuyên môn về dị ứng và hỗ trợ người dân dự phòng, điều trị phản vệ [23].

Như vậy, hậu quả mà phản vệ gây ra không chỉ là tác động tiêu cực lên sức khỏe mà còn tạo gánh nặng về kinh tế cho bệnh nhân, gia đình và xã hội. Chính vì vậy, việc chẩn đoán sớm, xử trí kịp thời và dự phòng phản vệ là một trong những hoạt động cần được chú trọng khi thực hành trên lâm sàng.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán phản vệ

Phản vệ là một phản ứng có hại (ADR) typ B nghiêm trọng và đáng chú ý trên lâm sàng, tuy nhiên, cho đến nay, chưa có tiêu chuẩn vàng nào giúp chẩn đoán phản vệ một cách đơn giản và kịp thời. Biểu hiện lâm sàng của phản vệ có thể xuất hiện rất sớm kể từ khi dùng thuốc và trên nhiều hệ cơ quan, nhưng chủ yếu gặp trên da/niêm mạc, hệ hô hấp, hệ tiêu hóa và hệ tim mạch. Các dấu hiệu và triệu chứng trên các hệ cơ quan này rất đa dạng bao gồm: ngứa, mày đay, phù mạch, khó thở, tím tái, phù nề đường hô hấp trên, hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, đau quặn bụng … [9], [39]. Vì vậy, nhiều bộ tiêu chí chẩn đoán phản vệ của các viện nghiên cứu, hiệp hội chuyên môn trên thế giới đã được xây dựng dựa trên biểu hiện lâm sàng trên các hệ cơ quan đó, với mục đích giúp cho việc chẩn đoán trở nên đơn giản, nhanh chóng, tạo điều kiện cho các nhân viên y tế có thể xử trí phản vệ kịp thời và giảm thiểu hậu quả do phản vệ gây ra.

Đến nay, tiêu chuẩn chẩn đoán phản vệ của Viện Quốc gia về Dị ứng và bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (NIAID) năm 2009 vẫn là bộ tiêu chí được áp dụng trong hầu hết các nghiên cứu chuyên sâu về phản vệ. Các viện nghiên cứu, hiệp hội chuyên môn như Tổ chức Dị ứng Thế giới (WAO), Viện Dị ứng và Miễn dịch học Lâm sàng Châu Âu (EAACI), Hội Dị ứng và Miễn dịch Lâm sàng Australia (ASCIA) … và cả của Việt Nam khi xây dựng các hướng dẫn điều trị về phản vệ đều dựa trên tiêu chí của NIAID [7], [22], [29], [71].

Nhìn chung, các bộ tiêu chí phản vệ đều thống nhất 3 bệnh cảnh lâm sàng để chẩn đoán phản vệ như sau:

Bệnh cảnh 1: Khởi phát cấp tính (các triệu chứng xuất hiện trong vài giây đến vài giờ ở da, niêm mạc (mày đay, phù mạch, ngứa...) và có ít nhất 1 trong 2 triệu chứng sau:

a) Các triệu chứng trên hô hấp (khó thở, thở rít, ran rít).

b) Tụt huyết áp hay các hậu quả của tụt huyết áp (rối loạn ý thức, đại tiện, tiểu tiện không tự chủ...)

Bệnh cảnh 2: Ít nhất 2 trong 4 triệu chứng xảy ra nhanh chóng (xuất hiện trong vài giây đến vài giờ) sau khi người bệnh tiếp xúc với yếu tố nghi ngờ:

a) Biểu hiện ở da, niêm mạc: mày đay, phù mạch, ngứa.

b) Các triệu chứng hô hấp (khó thở, thở rít, ran rít).

c) Tụt huyết áp hoặc các hậu quả của tụt huyết áp

d) Các triệu chứng tiêu hóa (nôn, đau bụng...)

Bệnh cảnh 3: Tụt huyết áp nhanh chóng xảy ra (xuất hiện trong vài giây đến vài giờ) sau khi tiếp xúc với yếu tố nghi ngờ mà người bệnh đã từng bị dị ứng:

a) Trẻ em: huyết áp tâm thu thấp hoặc hạ ít nhất 30% huyết áp tâm thu tối đa hoặc tụt huyết áp tâm thu so với tuổi (huyết áp tâm thu < 70mmHg)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

b) Người lớn: Huyết áp tâm thu < 90mmHg hoặc giảm 30% so giá trị huyết áp tâm thu nền.

1.1.4. Phân loại mức độ nặng của phản vệ

Hiện nay, trong các hệ thống phân loại, chưa có hệ thống nào được đồng thuận là phù hợp để đánh giá mức độ nặng của phản vệ. Một hệ thống đánh giá mức độ nặng lý tưởng là hệ thống được xây dựng phù hợp với mọi lứa tuổi (trẻ em, thanh thiếu niên, người lớn, người cao tuổi), mọi tác nhân gây dị ứng (thực phẩm, côn trùng, thuốc), mọi tác nhân (tập thể dục và các yếu tố đồng thời khác, tiêm, hít, uống, v.v...) và bao quát được toàn bộ các triệu chứng [34]. Nghiên cứu của E. Eller (2018) đã đánh giá và so sánh 23 hệ thống phân loại mức độ nặng của phản vệ và ghi nhận đa số các hệ thống có sự tương đồng ở mức độ nhẹ nhưng với các phản ứng nghiêm trọng hơn, mỗi hệ thống sẽ chỉ phù hợp với một số tác nhân gây phản vệ nhất định và chưa có hệ thống phân loại được coi là lý tưởng [34].

Theo Thông tư 51/2017/TT-BYT, phản vệ được phân thành 4 mức độ như sau (mức độ phản vệ có thể nặng lên rất nhanh và không theo tuần tự):

- ***Nhẹ (độ I):*** Chỉ có các triệu chứng da, tổ chức dưới da và niêm mạc
- ***Nặng (độ II):*** có từ 2 biểu hiện ở nhiều cơ quan:

a) Mày đay, phù mạch xuất hiện nhanh.

b) Khó thở nhanh nông, tức ngực, khàn tiếng, chảy nước mũi.

c) Đau bụng, nôn, ỉa chảy.

d) Huyết áp chưa tụt hoặc tăng, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp.

- ***Nguy kịch (độ III):*** biểu hiện ở nhiều cơ quan với mức độ nặng hơn như sau:

a) Đường thở: tiếng rít thanh quản, phù thanh quản.

b) Thở: thở nhanh, khò khè, tím tái, rối loạn nhịp thở.

c) Rối loạn ý thức: vật vã, hôn mê, co giật, rối loạn cơ tròn.

d) Tuần hoàn: sốc, mạch nhanh nhỏ, tụt huyết áp.

- ***Ngừng tuần hoàn (độ IV):*** Biểu hiện ngừng hô hấp, ngừng tuần hoàn

1.1.5. Các thuốc gây phản vệ thường gặp

Theo hướng dẫn của Tổ chức Dị ứng Thế giới (2020), các nhóm thuốc thường gây phản vệ bao gồm: kháng sinh, NSAIDs, các tác nhân mới như thuốc sinh học (cetuximab …), thuốc hóa trị liệu mới (olaparib …) [29]. Gần đây, một số thành phần của thuốc như chất sát khuẩn (clohexidin, các paraben …), các tá dược (polyethylen glycol, methylcellulose …) cũng được xác định là có thể gây ra phản vệ [29]. Các tác nhân gây phản vệ được đề cập trong một số nghiên cứu khác là latex, dịch truyền tĩnh mạch, thuốc cản quang và nhiều thuốc được sử dụng cho bệnh nhân trong phẫu thuật [29]. Một nghiên cứu tại Ba Lan cũng cho kết quả thuốc là nguyên nhân gây phản vệ đứng thứ 2 (26%), chỉ sau nọc độc côn trùng và gấp đôi tỷ lệ phản vệ do thức ăn. Trong đó, NSAIDs là

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

thuốc được báo cáo trong hầu hết các trường hợp, ngoài ra còn có thuốc kháng sinh, thuốc gây mê, gây tê cũng có tỷ lệ gây phản vệ cao [47]. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận tín hiệu hình thành phản vệ của nhiều trường hợp liên quan đến phản vệ do thuốc cản quang, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch, thuốc giãn cơ [29].

Kháng sinh

Phản ứng phản vệ do kháng sinh thường qua trung gian miễn dịch IgE. Các triệu chứng thường xảy ra rầm rộ do sự giải phóng histamin và các chất gây viêm ngay sau khi hapten và kháng thể của cơ thể tương tác với nhau [39]. Kháng sinh β-lactam (bao gồm họ penicilin, họ cephalosporin và carbapenem) là nguyên nhân phổ biến gây phản vệ do thuốc [49], [56]. Chất ức chế β-lactamase (acid clavulanic) trong chế phẩm phối hợp với kháng sinh β-lactam cũng có thể là tác nhân gây phản vệ được báo cáo trong một số nghiên cứu [64], [65]. Ngoài ra, quinolon cũng là nhóm kháng sinh có tỷ lệ phản vệ tương đối cao so với các nhóm kháng sinh còn lại. Phản vệ do các kháng sinh còn lại như co-trimoxazol, macrolid, tetracyclin thường hiếm gặp [64].

NSAIDs

Cùng với kháng sinh, NSAIDs là nguyên nhân thường gặp nhất gây phản vệ do thuốc và tỷ lệ khoảng 48,7–57,8% các trường hợp phản vệ [64]. Phản ứng phản vệ hầu hết xảy ra theo cơ chế thông qua trung gian miễn dịch IgE [64]. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu cũng đã ghi nhận cơ chế gây phản vệ của NSAIDs không qua trung gian miễn dịch IgE mà là do ức chế COX-1 [21], [64]. Phản vệ qua cơ chế không dị ứng là phản ứng chéo, do đó, những bệnh nhân xuất hiện phản ứng theo cơ chế này có thể có dị ứng chéo với bất kỳ NSAIDs nào ức chế mạnh enzym COX-1. Tác nhân phản vệ phổ biến theo cơ chế ức chế COX-1 là pyrazolon, dẫn xuất acid propionic, diclofenac [64].

Thuốc gây mê, gây tê và thuốc giãn cơ

Phản vệ với các thuốc sử dụng trong phẫu thuật là phản ứng nghiêm trọng và tiên lượng tử vong cao, bởi trong những trường hợp này, cán bộ y tế thường khó được chẩn đoán khi người bệnh đã được gây mê, an thần và các biểu hiện ngoài da có thể không xuất hiện nên khó nhận diện được từ những dấu hiệu sớm nhất [7]. Trong quá trình phẫu thuật, bệnh nhân thường phải dùng đồng thời rất nhiều thuốc như thuốc gây mê, gây tê, giãn cơ v.v… Hiện nay, vẫn còn nhiều tranh cãi về nguyên nhân chính hay gây phản vệ trong phẫu thuật [76], [80], [82].

Thuốc gây tê, gây mê là tác nhân thường gặp gây ra phản vệ theo cơ chế không qua trung gian miễn dịch [82]. Phản vệ với thuốc tê, thuốc mê thường ít gặp, nhưng nhiều khả năng xảy ra với thuốc có cấu trúc este hơn là amid [58]. Ngoài ra, hiện tượng ngộ độc thuốc tê, thuốc mê cũng có những biểu hiện lâm sàng gần tương tự với sốc phản vệ. Vì vậy, trong phẫu thuật, rất khó để có thể phân biệt được nguyên nhân do phản vệ hay ngộ độc thuốc [58], [82].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Phản vệ do thuốc giãn cơ tương đối hiếm gặp, thường xảy ra trước hoặc sau khi đặt nội khí quản cho bệnh nhân, tức là vài phút sau khi dùng thuốc. Hầu hết phản vệ với thuốc giãn cơ đều qua trung gian miễn dịch IgE và bạch cầu ái kiềm [80].

Thuốc cản quang

Thuốc cản quang, đặc biệt là thuốc cản quang chứa iod được sử dụng ngày phổ biến trong các kỹ thuật với mục đích chẩn đoán hình ảnh. Mặc dù trước đây, phản vệ do thuốc cản quang không qua trung gian IgE, nhưng gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh được cả thuốc cản quang ion hóa và không ion hóa đều có thể xảy ra qua trung gian IgE [32], [64]. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu dịch tễ về nguy cơ phản vệ liên quan đến thuốc cản quang đã làm dấy lên quan ngại về nguy cơ gặp các phản ứng quá mẫn/phản vệ. Việc sử dụng thuốc cản quang không ion hóa nồng độ osmol thấp thay thế cho thuốc ion hóa nồng độ osmol cao đã giúp giảm mạnh nguy cơ phản vệ (từ 12,1% xuống 0,04% bệnh nhân dùng thuốc cản quang) [32], [52].

Thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch

Thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch là tác nhân mới ghi nhận với tỷ lệ gây phản vệ cao trong các giai đoạn gần đây, đặc biệt các tác nhân mới như các thuốc điều trị nhắm đích và các kháng thể đơn dòng [29]. Trong hầu hết các trường hợp phản vệ do thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch thường xảy ra theo cơ chế qua trung gian miễn dịch IgE [43].

1.1.6. Các yếu tố nguy cơ gây phản vệ

Theo một số nghiên cứu, sự ảnh hưởng của một số yếu tố nguy cơ được ghi nhận trong khoảng 30% các trường hợp phản vệ [60], [106]. Theo WAO (2020), các yếu tố nguy cơ gây phản vệ được chia thành 2 nhóm như sau:

1.1.6.1. Yếu tố nội sinh

Tuổi

Nhóm người cao tuổi thường liên quan đến tỷ lệ phản vệ do thuốc gây tử vong cao hơn, trong khi trẻ em là đối tượng được báo cáo là gặp phản vệ do thực phẩm nhiều hơn [97]. Phân tích đa biến của Megan (2017) cho thấy bệnh nhân nhóm tuổi từ 65 tuổi trở lên có nguy cơ tăng tỷ lệ phản vệ nặng dẫn tới phải nhập viện, chuyển khoa ICU hoặc đặt nội khí quản so với nhóm tuổi 18-34 (OR = 3,15 [2,88-3,44]) [92]. Tỷ lệ phản vệ tăng lên có thể liên quan đến việc tiếp xúc nhiều hơn với các thuốc như ACEI, chẹn beta … hoặc tăng nguy cơ mắc kèm các bệnh tim mạch (cũng là những yếu tố nguy cơ gây phản vệ) [97].

Giới tính

Sự khác biệt về tỷ lệ phản vệ theo giới tính đã được báo cáo, với những nghiên cứu chỉ ra rằng phản ứng này xảy ra với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nhiều hơn nam giới, từ đó kết luận rằng hormon sinh dục có thể gây gia tăng tỷ lệ phản vệ [57], [104].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Estrogen hoặc progesteron cũng được ghi nhận là các yếu tố gia tăng nguy cơ gây phản vệ [18], [91]. Tuy nhiên, nghiên cứu của M. Worm (2018) lại ghi nhận giới tính nam có liên quan đến nguy cơ sốc phản vệ nghiêm trọng cao hơn so với nữ (OR = 1,16 [1,06-1,26]) và kết quả nghiên cứu này tương tự với của M. Vautrin tại Pháp (2009) và S.Y. Kim ở Hàn Quốc (2018) [61], [100], [53].

Bệnh mắc kèm

Phân tích đa biến của Megan (2017) cho thấy việc gia tăng tỷ lệ phản vệ có liên quan đến việc mắc kèm các bệnh tim mạch (OR: 1,56 [1,50-1,63]) hoặc bệnh tại phổi (OR = 1,23 [1,16-1,30]) [92]. Ngoài ra, nghiên cứu ở Anh cũng ghi nhận bệnh nhân có tiền sử hen phế quản có tỷ lệ phản vệ cao gấp đôi bệnh nhân bình thường (50,5 với 21,3/100000 người) và tỷ lệ này tăng lên ở bệnh nhân hen nặng [41]. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) cũng là một yếu tố nguy cơ gây sốc phản vệ và làm tăng mức độ nặng của phản vệ [41].

1.1.6.2. Yếu tố ngoại sinh

Thuốc dùng đồng thời

Theo một số nghiên cứu, thuốc ức chế men chuyển (ACEI) và thuốc chẹn beta được mô tả là các yếu tố làm tăng nguy cơ gặp phản vệ [88], [100]. Nghiên cứu của M. Worm (2018) đã ghi nhận việc sử dụng các loại thuốc như thuốc chẹn beta (OR = 1,86 [1,47-2,25]) hoặc thuốc ACEI (OR = 1,28 [1,05-1,51]) làm tăng nguy cơ tiến triển nặng của phản vệ [61]. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu khác kết luận rằng việc gia tăng tỷ lệ phản vệ nặng liên quan đến thuốc ACEI hoặc thuốc chẹn beta không có ý nghĩa thống kê, trừ khi sử dụng kết hợp cả hai thuốc [42], [72].

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) vừa là tác nhân, vừa là yếu tố nguy cơ phổ biến trong phản ứng phản vệ. Trong nghiên cứu bệnh-chứng của Moneret-Vautrin (2009), NSAIDs xuất hiện trong 22% các trường hợp sốc phản vệ nặng do thực phẩm gây ra (OR = 10,8 [3,1-41,3]) [100]. Nghiên cứu ở khu vực Địa Trung Hải cũng ghi nhận NSAIDs có mặt trong 58% các trường hợp phản vệ [99].

Các statin cũng có thể được coi là một yếu tố nguy cơ gây phản vệ vì một số nghiên cứu cho rằng nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết tương thấp có thể làm tăng nguy cơ sốc phản vệ nghiêm trọng hoặc gây tử vong [78].

Hoạt động thể chất

Việc thường xuyên vận động cường độ cao có liên quan đến 10% các phản ứng phản vệ [98]. Tuy nhiên, cơ chế gây phản vệ vẫn chưa được lý giải rõ ràng. Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ ra rằng vận động cường độ cao thường xuyên sẽ gây gia tăng nguy cơ phản vệ do thực phẩm hơn so với phản vệ do thuốc [70], [98].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Ảnh hưởng của tâm lý

Nghiên cứu của M. Worm đã chỉ ra gánh nặng tâm lý cũng được cho là một yếu tố nguy cơ làm gia tăng nguy cơ gặp phản vệ khoảng 1,4 lần so với nhóm tham chiếu (OR = 1,40 [1,19-1,61]) [61].

1.1.7. Dự phòng và xử trí phản vệ

Để phòng ngừa và giảm thiểu hậu quả do phản vệ gây ra, tại Việt Nam, Bộ Y tế cũng đã ban hành Thông tư 51/2017/TT-BYT nhằm cập nhật thêm kiến thức cho cán bộ y tế tại các cơ sở khám, chữa bệnh về cách dự phòng và xử trí sốc phản vệ [7].

1.1.7.1. Dự phòng phản vệ

Theo Thông tư 51/2017/TT-BYT, Bộ Y tế yêu cầu các cơ sở khám chữa bệnh phải thực hiện đầy đủ các biện pháp dự phòng phản vệ cho bệnh nhân bằng cách khai thác kỹ tiền sử dị ứng, hướng dẫn các kỹ thuật làm test (test lẩy da, test trong da, test kích thích) và chuẩn bị sẵn sàng hộp thuốc cấp cứu chống sốc phản vệ (các nội dung của hộp thuốc cấp cứu được trình bày trong Thông tư 08/1999/TT-BYT) [7].

Trong đó, khai thác tiền sử dị ứng thuốc được nhiều hướng dẫn điều trị trong nước và trên thế giới nhấn mạnh là phương pháp dự phòng quan trọng trong các bệnh dị ứng nói chung và phản vệ nói riêng. Đã có một số nghiên cứu cho rằng bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với một thuốc có thể có nguy cơ gặp phản ứng phản vệ với chính thuốc đó hoặc có thể phản vệ chéo với một số thuốc trong cùng nhóm dược lý [33]. Vì vậy, trước khi sử dụng thuốc, bệnh nhân cần được khai thác đầy đủ về tiền sử dị ứng, các thông tin khai thác được sẽ được ghi vào sổ bệnh án hoặc sổ khám bệnh và ghi vào Thẻ dị ứng theo mẫu của Thông tư 51/2017/TT-BYT [7]. Các test da (test lẩy da, test trong da), test kích thích là những thủ thuật quan trọng trên lâm sàng nhằm mục đích xác định nguyên nhân gây phản ứng quá mẫn và đảm bảo an toàn khi sử dụng thuốc. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các test này phụ thuộc loại thuốc nghi ngờ và kỹ thuật làm test [39]. Test kích thích là phương pháp có độ nhạy cao nhất, nhưng hiện tại phương pháp này chưa phổ biến ở Việt Nam [39].

1.1.7.2. Xử trí phản vệ

Liệu pháp đầu tiên quan trọng nhất khi xử trí phản vệ là tiêm bắp adrenalin, loại bỏ tác nhân gây dị ứng (nếu có thể) và đánh giá về đường thở, nhịp thở, tuần hoàn, trạng thái tinh thần của bệnh nhân [35]. Bệnh nhân phải được đặt ở tư thế nằm ngửa, kê chân cao khi có suy hô hấp và/hoặc nôn và tùy từng trường hợp có thể sử dụng thêm các thuốc khác như corticoid, thuốc kháng histamin và biện pháp hỗ trợ khác như thở oxy, truyền dịch, [35].

- **Adrenalin**

Adrenalin là thuốc thiết yếu, quan trọng hàng đầu giúp cứu sống bệnh nhân phản vệ từ độ II trở lên và cần phải được tiêm bắp ngay khi được chẩn đoán phản vệ [7].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Adrenalin là thuốc được lựa chọn đầu tay và không có chống chỉ định tuyệt đối trong xử trí phản vệ. Adrenalin hiệu quả nhất khi dùng ngay sau khi khởi phát triệu chứng và nếu không được sử dụng kịp thời hoặc bị trì hoãn sẽ làm tăng nguy cơ tử vong của bệnh nhân [82]. Adrenalin có thể được sử dụng bằng nhiều đường dùng, trong đó phổ biến nhất là đường tiêm bắp và trong trường hợp ngừng tuần hoàn, chỉ định bắt buộc cho cán bộ y tế là sử dụng qua đường tĩnh mạch [7], [22], [29]. Ngoài ra, adrenalin dạng khí dung có thể là một liệu pháp hỗ trợ hữu ích trong trường hợp có tắc nghẽn đường hô hấp trên hoặc co thắt phế quản [22].

Các hướng dẫn xử trí phản vệ tại Việt Nam và trên thế giới đều coi adrenalin là thuốc xử trí đầu tay. Tuy nhiên, vẫn có một số điểm khác biệt giữa hướng dẫn xử trí phản vệ hiện hành ở Việt Nam năm 2017 so với các hướng dẫn gần đây trên thế giới như hướng dẫn của WAO năm 2020, của Hội Dị ứng và miễn dịch Châu Âu năm 2021 về đường dùng, liều dùng đầu tiên, liều nhắc lại, lập đường truyền tĩnh mạch. Những khác biệt này đã được đề cập chi tiết trong nghiên cứu về phản vệ trên cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược tại Việt Nam trước đây [7], [12], [33].

- **Các biện pháp khác**

Bên cạnh adrenalin, tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân, điều kiện trang thiết bị và trình độ chuyên môn của từng bệnh viện, có thể cân nhắc dùng thêm thuốc hoặc liệu pháp hỗ trợ khác bao gồm:

Corticoid đường toàn thân

Vai trò của corticoid trong điều trị phản vệ vẫn chưa rõ ràng và còn nhiều tranh cãi. Theo WAO (2020), corticoid có tác dụng ngăn ngừa phản vệ 2 pha mà không có tác dụng với các triệu chứng ban đầu, còn hướng dẫn của Hội Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng Australia (ASCIA) lại khuyến cáo sử dụng corticoid như là thuốc bổ trợ [22], [29]. Mặc dù vậy, cũng như mọi phản ứng dị ứng khác, corticoid giúp cải thiện tình trạng bệnh nhân, đặc biệt với pha muộn của phản vệ [7], [45].

Kháng histamin H_1

Mặc dù việc sử dụng kháng histamin không mang tính chất sống còn trong phản vệ nhưng lại giúp kiểm soát các triệu chứng dễ dàng hơn. Các thuốc kháng histamin H1 không có vai trò trong điều trị hoặc ngăn ngừa các triệu chứng trên tim mạch, hô hấp trong phản vệ nhưng có thể làm giảm triệu chứng trên da của phản vệ, rất hữu ích trong điều trị chứng nổi mề đay, phù mạch và ngứa [7], [45].

Thuốc kích thích β_2 đường hít tác dụng ngắn

Biện pháp này có thể được sử dụng để làm giảm tình trạng co thắt phế quản ở bệnh nhân có triệu chứng thở khò khè, ho và khó thở, tắc nghẽn đường hô hấp trên nhằm cải thiện tình trạng hô hấp và tuần hoàn [7], [45].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Thở oxy

Oxy được coi là can thiệp điều trị quan trọng thứ hai sau adrenalin và quan trọng đối với tất cả các bệnh nhân bị sốc phản vệ, đặc biệt là ở những bệnh nhân có các triệu chứng trên hô hấp hoặc tim mạch [45]. Tùy mức độ suy hô hấp, suy tuần hoàn của bệnh nhân, cán bộ y tế có thể lựa các biện pháp như thở oxy qua mặt nạ mask, đặt ống nội khí quản, bóp bóng ambu, mở khí quản … [7], [45].

Truyền dịch

Truyền dịch là biện pháp được sử dụng trong trường hợp thể tích tuần hoàn chưa được phục hồi sau khi tiêm adrenalin. Dung dịch NaCl 0.9% là dịch truyền phù hợp cho hồi sức ban đầu [77]. Nếu bệnh nhân không nâng được huyết áp mục tiêu sau khi đã được truyền đủ dịch, có thể cân nhắc truyền thêm một số dung dịch keo như huyết tương, albumin … [7].

Sau khi bệnh nhân được xử trí phản vệ ổn định, vẫn cần được theo dõi đường thở, mạch và huyết áp trong vòng ít nhất 24 giờ nữa [7], [45].

➢ **Xử trí phản vệ trong một số trường hợp đặc biệt**

Lưu ý về xử trí trong một số trường hợp đặc biệt là một điểm khác biệt của Thông tư 51/2017/TT-BYT so với Thông tư 08/1999/TT-BYT. Các trường hợp đặc biệt bao gồm: Phản vệ trên bệnh nhân sử dụng một số thuốc đặc biệt như thuốc chẹn thụ thể beta, thuốc gây tê, gây mê, thuốc cản quang chứa iod; các bệnh cảnh phản vệ đặc biệt như phản vệ do gắng sức (xuất hiện khi bệnh nhân hoạt động gắng sức); phản vệ vô căn (không tìm được tác nhân gây bệnh). Xử trí trong các trường hợp đặc biệt này không giống như xử trí phản vệ thường gặp, được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị của thế giới và đã được hướng dẫn cụ thể trong Thông tư 51/2017-TT-BYT [7].

1.2. Tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện

1.2.1. Hệ thống báo cáo ADR tự nguyện

1.2.1.1. Khái niệm của hệ thống báo cáo ADR tự nguyện

Hệ thống báo cáo ADR tự nguyện được định nghĩa là: "Hệ thống thu thập các báo cáo về phản ứng có hại của thuốc, được các cán bộ y tế cũng như các công ty sản xuất và kinh doanh dược phẩm báo cáo một cách tự nguyện về cơ quan có thẩm quyền quản lý về các phản ứng có hại của thuốc" [79].

Mục đích của hệ thống báo cáo ADR tự nguyện là phát hiện kịp thời các tín hiệu về an toàn thuốc, đưa ra giả thuyết và cung cấp những thông tin quan trọng về các đối tượng và yếu tố nguy cơ. Sau đó, tín hiệu sẽ được đánh giá và phân tích sâu hơn để đưa ra các can thiệp quản lý kịp thời. Ngoài ra, báo cáo ADR tự nguyện còn phát hiện được những phản ứng hiếm gặp và xảy ra muộn, bởi vì hệ thống giám sát được thực hiện trong suốt vòng đời của thuốc [77]. Kết quả của hoạt động này có thể dẫn đến các thay đổi tờ thông tin sản phẩm của thuốc, thậm chí trong nhiều trường hợp, thuốc có thể bị rút khỏi

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

thị trường do các tín hiệu an toàn thuốc phát hiện được từ hệ thống báo cáo tự nguyện [63]. Ví dụ, tín hiệu giữa cerivastatin và nguy cơ gây tiêu cơ vân được công bố bởi Trung tâm UMC vào năm 1999 dẫn đến các hãng dược phẩm buộc phải thông báo rút chế phẩm chứa cerivastatin khỏi thị trường [63].

1.2.1.2. Hệ thống báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam và trên thế giới

Nhận thức được vai trò của hệ thống báo cáo tự nguyện trong việc theo dõi và phát hiện phản ứng có hại của thuốc, chương trình giám sát biến cố bất lợi của thuốc trên thế giới đã WHO được xây dựng và phát triển trong hơn 30 năm qua với mục đích phát hiện các ADR hiếm gặp, chưa được phát hiện trong các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng của thuốc. Quy mô chương trình theo dõi của WHO đang ngày càng được mở rộng, đến tháng 1/2022 đã có hơn 170 nước tham gia và 155 nước là thành viên chính thức (trong đó có Việt Nam). Nhờ vậy, công tác theo dõi tính an toàn của thuốc ở mức độ toàn cầu đã được thực hiện một cách có hiệu quả hơn [1], [85].

Mỗi quốc gia thành viên trong mạng lưới của WHO (trong đó có Việt Nam) đều thành lập các trung tâm ADR quốc gia với nhiệm vụ thu thập các báo cáo ADR tự nguyện từ cơ sở khám chữa bệnh và cơ sở sản xuất, kinh doanh dược phẩm tại quốc gia đó. Các báo cáo này sau đó sẽ được chuyển sang mẫu báo cáo của WHO và được gửi định kỳ về Trung tâm Uppsala (UMC). Tại đây, báo cáo được kiểm tra độ chính xác và được nhập vào cơ sở dữ liệu Vigibase. Tính đến tháng 1/2022, VigiBase đã có hơn 30 triệu báo cáo phản ứng có hại của thuốc từ các quốc gia thành viên [113]. Hiện nay, ở một số quốc gia, hệ thống báo cáo tự nguyện đã được mở rộng phạm vi, không chỉ thu thập các biến cố bất lợi của thuốc mà còn ghi nhận các vấn đề liên quan đến chất lượng thuốc (ví dụ: thuốc giả, thuốc kém chất lượng) và sai sót khi sử dụng thuốc [55], [89].

Tại Việt Nam, kể từ khi Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc được thành lập vào năm 2009, số lượng báo cáo ADR tự nguyện ghi nhận tăng dần trong giai đoạn 2009-2021 và đạt tới 17276 báo cáo trong năm 2021, tương đương với tỷ lệ 177 báo cáo/1 triệu dân. Trong đó, phần lớn báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh; ngoài ra còn có các báo cáo của các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm và từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam [15]. Tuy nhiên, tỷ lệ này vẫn còn thấp so với nhiều nước trong khu vực và trên thế giới cũng như với tỷ lệ tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới WHO đã đề ra (200 báo cáo ADR/1 triệu dân) [15].

Ngoài ra, trong bối cảnh các chương trình y tế quốc gia ngày càng được mở rộng (chương trình chống lao, chống HIV – AIDS, tiêm chủng…) và nhiều thuốc mới được lưu hành, báo cáo ADR tự nguyện càng phát huy vai trò là phương pháp đơn giản, ít tốn kém, nhưng cần thiết để giám sát các ADR đã biết cũng như phát hiện các ADR chưa biết của thuốc [30]. Bên cạnh đó, đặc biệt cần chú trọng đến các vấn đề liên quan đến

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

thuốc khác như tương tác thuốc, chỉ định thuốc không phù hợp, sai sót khi sử dụng thuốc, thuốc giả, thuốc kém chất lượng với mục đích đảm bảo an toàn và giảm thiểu tối đa nguy cơ bặp biến cố bất lợi cho bệnh nhân [79].

Mặc dù báo cáo ADR tự nguyện là nền tảng an toàn giúp theo dõi giám sát phản ứng có hại của thuốc, vẫn cần phối hợp với các biện pháp khác để xác định tần suất và mức độ nghiêm trọng của các ADR và xác định cụ thể các yếu tố nguy cơ, các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao gặp ADR [79].

1.2.2. Các nghiên cứu về phát hiện tín hiệu phản vệ từ cơ sở báo cáo ADR tự nguyện

1.2.2.1. Khái niệm tín hiệu an toàn thuốc

Một trong những chức năng quan trọng nhất của hệ thống báo cáo tự nguyện là khả năng phát hiện tín hiệu an toàn thuốc và đưa ra cảnh báo sớm về một ADR nghiêm trọng của thuốc như phản vệ. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tín hiệu an toàn thuốc được định nghĩa là thông tin ghi nhận được về mối quan hệ nhân quả giữa biến cố bất lợi với một thuốc. Thông tin này có thể chưa được mô tả hoặc mô tả chưa đầy đủ trong y văn trước đó [31].

Việc phát hiện tín hiệu liên quan đến sự hình thành giả thuyết về ADR mới từ nguồn cơ sở dữ liệu về các báo cáo tự nguyện, do đó, những tín hiệu tạo thành không phải là những cảnh báo yêu cầu phải có sự can thiệp của cơ quan quản lý ngay lập tức mà chỉ là các tín hiệu sớm tạo cơ sở cho việc thực hiện những nghiên cứu sâu hơn [31]. Quá trình phát hiện tín hiệu an toàn thuốc bao gồm 3 bước: lựa chọn thuốc và ADR quan tâm, đánh giá sơ bộ mối quan hệ thuốc – ADR và theo dõi sự hình thành tín hiệu theo thời gian [68]. Tín hiệu này sau đó sẽ được đánh giá và xử lý trước khi được công bố rộng rãi.

1.2.2.2. Các phương pháp phát hiện tín hiệu từ báo cáo ADR tự nguyện

Hiện nay, có hai nhóm phương pháp phát hiện tín hiệu an toàn thuốc thường được sử dụng bao gồm:

- **Phương pháp định tính**: Đánh giá thường quy từng ca hoặc chuỗi các ca bệnh đã được báo cáo [11], [44].

- **Phương pháp định lượng:**

Đối với cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện, phương pháp phát hiện tín hiệu được nhiều trung tâm Cảnh giác Dược sử dụng hiện nay là phương pháp phát hiện tỷ lệ không cân xứng (measure of disproportionality). Các phương pháp định lượng được sử dụng phổ biến được tổng hợp trong Bảng 1.1 [44], [74].

Các phương pháp trên có độ nhạy, độ đặc hiệu khác nhau trong đó, các phương pháp tính tần suất (ROR, PRR) có độ nhạy cao hơn và dễ phiên giải hơn so với các phương pháp xác suất Bayes [44], [74]. Trong nghiên cứu của Yan Chen (2008) về phát

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

hiện tín hiệu sử dụng PRR, ROR, IC và MGPS, phương pháp ROR cho kết quả có độ nhạy cao hơn so với các phương pháp còn lại (ROR: 100%, PRR: 90%; IC và MGPS: 70%) [107]. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn ROR là phương pháp để phát tín hiệu phản vệ liên quan đến các thuốc trong cơ sở dữ liệu.

Bảng 1.1. So sánh phương pháp tính tần suất và xác suất Bayes [37]

	Phương pháp tính tần suất	**Phương pháp xác suất Bayes**
Thuật toán	PRR, ROR	BCPNN, MGPS
Tổ chức thường sử dụng	- Tổ chức Y tế của các nước - Các công ty Dược và đơn vị nghiên cứu an toàn thuốc - Trung tâm theo dõi ADR của WHO tại Uppsala	- FDA Hoa Kỳ - Trung tâm theo dõi ADR của WHO tại Uppsala - Các công ty Dược
Ưu điểm	- Độ nhạy cao - Rõ ràng, dễ phiên giải - Mối liên quan giữa thuốc và ADR được xác định thông qua các phương pháp Bayes đều có thể được xác định thông qua các phương pháp tính tần suất. - Các trường thông tin sẵn có cho việc sử dụng các phân tích hồi quy logistic	- Có thể phân tích chi tiết, cụ thể - Luôn có thể áp dụng được - Có thể sử dụng để phát hiện tín hiệu với thông tin đa chiều, thông tin tổng hợp từ nhiều nguồn khác nhau. - Cấu hình đa dạng trong các kỹ thuật khai phá dữ liệu giúp tăng khả năng phát hiện tín hiệu. - Thường được sử dụng để thực hiện các phân tích phức tạp.
Nhược điểm	- Việc thiếu những phân tích chi tiết sẽ dẫn đến việc không tận dụng hết thông tin từ các báo cáo ADR. Trên thực tế, cần phải xem xét tới những yếu tố khác trong việc phát hiện các tín hiệu ADR. - Phương pháp ROR chỉ có thể thực hiện được khi mẫu số phải thỏa mãn điều kiện khác.	- Độ nhạy kém - Khó khăn trong việc hiểu phương pháp cũng như phiên giải kết quả với những người không quen thuộc với các phương pháp thống kê Bayes. - Tính đa dạng của việc thiết lập, cấu hình trong các kỹ thuật khai phá dữ liệu dẫn đến khó khăn trong những việc xác nhận, so sánh các kết quả đầu ra.

Phương pháp ROR

Phương pháp phát hiện tín hiệu an toàn thuốc thông qua tỷ suất chênh báo cáo (ROR) được áp dụng trên nhiều cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược ở các quốc gia (như CSDL Cảnh giác Dược của Pháp, FAERS của Hoa Kỳ) và ở trên thế giới (Vigibase của WHO, EudraVigilance của châu Âu). Thuật ngữ ROR và các tính toán lần đầu tiên được sử dụng bởi Stricker và Tijssen vào năm 1992, khi nghiên cứu mối liên hệ giữa hội chứng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

giống huyết thanh và việc sử dụng cefaclor (so với các thuốc khác kháng sinh: amoxicilin, cephalexin) trong cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược quốc tế. Bằng phương pháp này, họ đã phát hiện tỷ lệ báo cáo ADR liên quan đến hội chứng giống bệnh huyết thanh của cefaclor cao hơn so với của hai kháng sinh còn lại [40].

Nguyên tắc của phương pháp ROR [40]

Các báo cáo gặp ADR và có sử dụng thuốc nghi ngờ được gọi là "case" và các báo cáo còn lại được gọi là "non-case". Để làm nổi bật mối liên hệ giữa báo cáo của ADR và thuốc nghi ngờ, dữ liệu được thể hiện bằng bảng 2 × 2 như Bảng 1.2.

Bảng 1.2. Bảng 2x2 về quan hệ giữa thuốc – phản ứng

	Có gặp ADR	Không gặp ADR
Có sử dụng thuốc nghi ngờ	a	b
Sử dụng các thuốc còn lại	c	d

Tỷ suất chênh báo cáo ROR được tính theo công thức sau: $ROR = \frac{a}{c} / \frac{b}{d}$

ROR là một ước tính thống kê, vì vậy, luôn phải được trình bày khoảng tin cậy 95% (95% CI). 95%CI của ROR được tính bằng công thức sau:

$$95\%\ CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$$

Một tín hiệu an toàn thuốc được xác định khi có sự "không cân xứng" về tỷ lệ của thuốc nghi ngờ so với các thuốc khác trong cơ sở dữ liệu, được biểu diễn bằng tỷ số ROR và 95% khoảng tin cậy:

+ Nếu cận dưới của 95% CI ≤ 1: tín hiệu an toàn thuốc không được hình thành, nghĩa là khả năng gặp ADR của thuốc nghi ngờ ít hơn hoặc tương tự với các thuốc khác trong cơ sở dữ liệu.

+ Nếu cận dưới của 95% CI > 1: tín hiệu an toàn thuốc được hình thành, khả năng gặp ADR của thuốc nghi ngờ lớn hơn so với các thuốc khác trong cơ sở dữ liệu. Giá trị ROR càng cao thì sự "không cân xứng" càng lớn, tín hiệu của thuốc được hình thành càng mạnh.

Ngoài ra, số lượng báo cáo gặp ADR của thuốc nghi ngờ (a) còn ảnh hưởng đến độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của giá trị ROR và cụ thể được thể hiện trong Bảng 1.3 [37].

Nhìn chung, phương pháp ROR có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu khá thấp. Độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương của ROR tăng lên đáng kể trong trường hợp số lượng báo cáo gặp ADR của thuốc nghi ngờ tăng lên [37].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 1.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của ROR theo số lượng cáo gặp ADR của thuốc nghi ngờ [37]

Số báo cáo gặp ADR của thuốc nghi ngờ (a)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)
a ≥ 2	100	66	41	100
a ≥ 3	100	77	70	100
a ≥ 4	100	84	83	100
a ≥ 6	100	89	91	100

Việc sử dụng thuật toán ROR để phân tích tín hiệu trên cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện có những lợi ích nhất định. Về mặt lý thuyết, ROR có ưu điểm dễ áp dụng và cho phép hiệu chỉnh theo các biến số khác nhau thông qua phân tích hồi quy logistic. Ngoài ra, phương pháp này còn giúp loại bỏ sai số từ hiện tượng báo cáo thiếu. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp ROR là không thể sử dụng khi mẫu số bằng 0, tuy nhiên vấn đề này có thể khắc phục bằng cách không so sánh hai thuốc với nhau mà so sánh một thuốc với toàn bộ các thuốc còn lại.

1.2.2.3. Các nghiên cứu về tín hiệu phản vệ từ cơ sở báo cáo ADR tự nguyện

Trên thế giới

Các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận số lượng cũng như tỷ lệ các báo cáo phản vệ so với toàn bộ báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu Cảnh giác dược trong những năm gần đây không hề nhỏ (dao động khoảng từ 0,27-2,6%), và có sự khác biệt lớn giữa các nước. Nhiều nghiên cứu về phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược tại nhiều quốc gia đã được tiến hành và kết quả của một số nghiên cứu tiêu biểu được thống kê trong trong Bảng 1.4.

Kháng sinh và NSAIDs được cho là những thuốc gây phản vệ với tỷ lệ cao nhất ở hầu hết các nghiên cứu trên thế giới [46], [49], [56]. Ngoài ra, một số nhóm thuốc cũng được cho là nguyên nhân gây phản vệ là thuốc cản quang, thuốc gây tê, gây mê, vaccin … Những nghiên cứu ở giai đoạn gần đây bắt đầu ghi nhận sự xuất hiện của một số thuốc mới như kháng thể đơn dòng, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch [46], [108], [51] … Tuy nhiên, các vùng khác nhau trên thế giới có thể có cơ cấu thuốc nghi ngờ gây phản vệ khác nhau do sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ và thói quen sử dụng thuốc của bác sĩ và cộng đồng, như trong một nghiên cứu ở Trung Quốc, thuốc đông y có tỷ lệ phản vệ cao thứ 2 sau kháng sinh, đây là nhóm thuốc ít khi xuất hiện ở nghiên cứu trên các quốc gia khác [108].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 1.4. Kết quả của một số nghiên cứu về phản vệ trong CSDL Cảnh giác Dược

Cơ sở dữ liệu	Giai đoạn	Số lượng/ Tỷ lệ chung	Thuốc nghi ngờ nhiều nhất (%)	TLTK
CSDL báo cáo tự nguyện Italia	1990 – 2003	2,6%	Kháng sinh (34,3%) NSAIDs (14,0%) Thuốc cản quang (13,4%) Vaccin (6,7%)	[56]
FAERS (Hoa Kỳ)	1999 – 2019	0,27%	Kháng sinh (14,87%) Kháng thể đơn dòng (13,06%) NSAIDs/paracetamol (8,83%) Thuốc dùng trong phẫu thuật (8,59%) Thuốc hóa trị liệu (5,56%)	[51]
CSDL Cảnh giác Dược Bồ Đào Nha	2000 – 2010	6%	Kháng sinh (17%) NSAIDs/paracetamol (13%) Thuốc ung thư và điều hòa miễn dịch (12,3%) Vaccin (6,5%) Thuốc cản quang (4,4%)	[46]
CSDL Cảnh giác Dược Bắc Kinh (Trung Quốc)	2004 – 2014	12,6%	Kháng sinh (39,3%) Thuốc đông y (11,9%) Thuốc cản quang (11,9%) Thuốc chống ung thư (10,3%)	[108]
CSDL Cảnh giác Dị ứng Pháp	2002 – 2010	333 trường hợp phản vệ nặng (không rõ cỡ mẫu)	Kháng sinh (49,6%) Giãn cơ, gây mê (15%) Thuốc cản quang iod (4,2%) Vaccin và kháng thể (3,9%)	[49]
JADER (Nhật Bản)	2005 – 2017	4,0%	Thuốc cản quang tia X (20,3%) Các chế phẩm sinh học (20,1%) Thuốc điều trị ung thư (12,7%) Kháng sinh (12,4%)	[95]

Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, với hơn 149000 báo cáo ADR tính đến 12/2022, cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam trở thành nguồn thông tin lớn và hữu ích để phân tích, cảnh báo các ADR nghiêm trọng (trong đó có phản vệ) trong thực hành lâm sàng [15].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu luôn là vấn đề đáng chú ý khi khai thác báo cáo ADR tự nguyện. Các nghiên cứu chuyên sâu về vấn đề này bắt đầu được tiến hành từ năm 2015. Nghiên cứu của Lê Thùy Linh (2015) là nghiên cứu đầu tiên trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam nhằm đánh giá sự hình thành tín hiệu phản vệ của các hoạt chất trong giai đoạn 2010-2014. Kết quả hình thành tín hiệu phản vệ bắt đầu từ năm 2010 với các nhóm thuốc: kháng sinh (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, ampicilin, benzylpenicilin, chloramphenicol), thuốc cản quang (acid ioxitalamic, iopromid), thuốc điều trị bệnh dạ dày (ranitidin) và dịch truyền acid amin. Đến năm 2014, bên cạnh sự hình thành tín hiệu của những thuốc năm 2010, nghiên cứu ghi nhận thêm tín hiệu mới của các thuốc liên quan đến huyết học, thuốc giãn cơ, hormon đường toàn thân và thuốc chống ung thư [11]. Tiếp nối Lê Thị Thùy Linh, Nguyễn Khắc Dũng đã tiến hành nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010-2016 và ghi nhận thêm tín hiệu phản vệ của một số thuốc như alpha chymotrypsin (ROR=1,75 [1,23-2,44]) và amoxicillin/sulbactam (ROR=1,59 [1,18-2,10]), đây là những thuốc ít được báo cáo ở các nước phương Tây [73].

Ngày 29/12/2017, Bộ Y tế đã ban hành "Thông tư 51/2017/TT-BYT: Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ", thay thế cho Thông tư 08/1999/TT-BYT. Thông tư 51/2017/TT-BYT ra đời đã giúp cán bộ y tế cập nhật thêm kiến thức về chẩn đoán và xử trí phản vệ, từ đó chất lượng và số lượng báo cáo ADR liên quan đến phản vệ được gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng có sự chuyển biến rõ rệt. Trong nghiên cứu về tác động của Thông tư 51/2017/TT-BYT đến tình hình báo cáo phản vệ, Trương Thị Mẫn đã tiến hành phân tích theo hai giai đoạn trước và sau khi ban hành Thông tư (2010-2017 và 2017-2019). Kết quả cho thấy xu hướng số lượng báo cáo phản vệ tăng dần theo từng năm. Sự hình thành tín hiệu phản vệ ổn định trong cả 2 giai đoạn ở các nhóm thuốc kháng sinh cephalosporin và carbapenem, kháng sinh penicilin, thuốc cản quang, NSAIDs. Bên cạnh đó, nghiên cứu ghi nhận 8 hoạt chất có tín hiệu mới xuất hiện ở giai đoạn sau là meropenem, cefmetazol, cefoxitin, oxacilin, khối tiểu cầu, ibuprofen, paclitaxel và rituximab [12].

Các nghiên cứu về phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu tại Việt Nam đã ghi nhận một số nhóm thuốc có tỷ lệ gây phản vệ cao, hình thành tín hiệu ổn định trong thời gian dài như kháng sinh, NSAIDs, thuốc cản quang … Chính vì vậy, những nghiên cứu sâu hơn về phản vệ của một số nhóm thuốc cụ thể đáng chú ý trên đã được tiến hành.

Nghiên cứu của Đặng Bích Việt (2017) tập trung vào phát hiện tín hiệu phản vệ liên quan đến kháng sinh trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2010-2015. Kết quả nghiên cứu đã ghi nhận tín hiệu phản vệ được hình thành với 2 nhóm kháng sinh là nhóm β-lactam khác (họ cephalosprin và carbapenem) với ROR = 1,984[(1,780-2,211] và nhóm amphenicol với ROR = 2,384 [1,236-4,596]. Kết quả

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

này gần tương tự với ghi nhận trong nghiên cứu của Lê Thị Thùy Linh và Nguyễn Khắc Dũng trước đó [11], [17], [74].

Năm 2021, Trần Hoàng Hưng đã thực hiện nghiên cứu phân tích tín hiệu phản vệ của thuốc cản quang chứa iod giai đoạn 2015-2019 với 3 thuốc được phát hiện tín hiệu với phản vệ ở ít nhất 1 giai đoạn là iobitridol hình thành ngay từ năm 2015 (với ROR =2,61 [1,05-6,51]), iohexol được hình thành từ giai đoạn 2015 -2016 (ROR = 2,21 [1,30-3,75]) và iopamidol hình thành ở năm 2018 (ROR = 1,39 [1,04-1,85]) và năm 2019 (ROR = 1,43 [1,13-1,80]) [10].

Các hướng nghiên cứu khai thác cơ sở dữ liệu báo cáo các ADR để hình thành tín hiệu phản vệ có vai trò quan trọng và có ý nghĩa trong hoạt động quản lý an toàn thuốc tại Việt Nam. Phát hiện tín hiệu hình thành phản vệ luôn là vấn đề đáng chú ý trong sử dụng thuốc trên lâm sàng và cần được định kỳ thống kê và phát hiện tín hiệu ở những giai đoạn sau.

1.3. Bối cảnh chung liên quan đến việc ghi nhận báo cáo về phản vệ trong giai đoạn 2017-2021

1.3.1. Các văn bản pháp quy có tính pháp lý liên quan đến phản vệ

Trong giai đoạn nghiên cứu (2017-2021), có một số văn bản pháp quy được ban hành, vừa hướng dẫn về mặt chuyên môn, vừa có tính pháp lý liên quan đến phản vệ.

Ngày 29/12/2017, Bộ Y tế ban hành "Thông tư 51/2017/TT-BYT: Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ" nhằm thay thế cho "Thông tư 08/1999/TT-BYT: Hướng dẫn phòng và cấp cứu sốc phản vệ" đã mất dần tính cập nhật, khiến nhiều cán bộ y tế gặp khó khăn trong xử trí phản vệ trên lâm sàng. Thông tư tác động rất lớn đến nhận thức, xử trí phản vệ cũng như ý thức báo cáo ADR về Trung tâm DI & ADR Quốc gia của cán bộ y tế [7], [8].

Ngày 11/1/2021, "Quyết định 122/QĐ-BYT: Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược" được ban hành, thay thế cho quyết định 2111/QĐ-BYT năm 2015, cũng đã nhận định phản vệ là một trong những phản ứng có hại nghiêm trọng và tất cả các trường hợp phản vệ xảy ra sau khi dùng thuốc cần được báo cáo ADR theo quy định của Thông tư số 51/2017/TT-BYT [3].

Tính đến hết năm 2021, đã có 2 văn bản pháp quy của được ban hành có liên quan đến phản vệ. Thêm vào đó, năm 2022, Quyết định 29/QĐ-BYT về việc ban hành "Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh" nhận định phản vệ là một trong những biểu hiện lâm sàng bất thường có thể liên quan đến thuốc cần phải được giám sát chặt chẽ [2].

1.3.2. Ảnh hưởng của đại dịch Covid-19 tại Việt Nam

Đại dịch Covid-19 bắt đầu xuất hiện tại Việt Nam vào khoảng tháng 01/2020 và ảnh hưởng rất lớn đến các hoạt động xã hội nói chung và ngành y tế nói riêng. Khi đại

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

dịch bùng phát, các bệnh viện phải tiếp nhận và điều trị cho những bệnh nhân mắc Covid-19. Để giảm thiểu tối đa nguy cơ lây nhiễm cho cộng đồng, nhiều bệnh viện đã bị phong tỏa hoặc hạn chế tiếp nhận điều trị các bệnh nhân mạn tính, trì hoãn các thủ thuật, phẫu thuật và cắt giảm các dịch vụ không thiết yếu [103]. Ngoài ra, do chính sách cách ly của Chính phủ, người dân cũng gặp khó khăn trong việc khám chữa bệnh và tiếp cận các dịch vụ y tế. Chính vì vậy, hoạt động báo cáo ADR cũng bị ảnh hưởng do tác động của đại dịch Covid-19.

Tại Việt Nam, tính đến thời điểm tháng 12/2021, nước ta đã và đang trải qua 4 làn sóng đại dịch Covid-19, trong đó, làn sóng thứ 2 là thời điểm mà dịch bệnh bắt đầu tấn công vào các cơ sở y tế và công tác cách ly để phòng dịch được đẩy mạnh hơn so với làn sóng dịch thứ nhất [109]. Vì vậy, đây có thể là mốc thời gian có sự thay đổi đáng kể về xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong cơ sở dữ liệu.

Thêm vào đó, cùng với sự ra đời của Hướng dẫn điều trị Covid-19 năm 2020, các thuốc, chế phẩm vaccin điều trị Covid-19 trong giai đoạn này được sử dụng để phòng và điều trị bệnh nhiều hơn [5]. Vì vậy, có thể dẫn tới sự tăng số lượng báo cáo ADR và có thể kéo theo việc gia tăng báo cáo liên quan đến phản vệ của các thuốc này.

Trong bối cảnh ngành y tế có nhiều sự thay đổi lớn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mong muốn cung cấp một bức tranh toàn thể về phản vệ trong giai đoạn 2017-2021, từ đó góp phần thúc đẩy sử dụng thuốc hợp lý và gia tăng hoạt động giám sát an toàn thuốc để giảm thiểu nguy cơ phản vệ khi sử dụng thuốc trên lâm sàng.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các báo cáo phản ứng có hại của thuốc tự nguyện (báo cáo ADR) do cán bộ y tế trên phạm vi cả nước gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc gia giai đoạn từ ngày 01/01/2017 đến 31/12/2021.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Các báo cáo không phải báo cáo về ADR (báo cáo về chất lượng thuốc, báo cáo về ngộ độc, báo cáo tự sát, báo cáo không phải là thuốc)

+ Các báo cáo ADR thiếu thông tin về thuốc nghi ngờ, biểu hiện ADR.

+ Các báo cáo có kết quả thẩm định cho thấy không có mối quan hệ nhân – quả giữa thuốc và biến cố bất lợi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hồi cứu trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam trong giai đoạn 2017-2021.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu

2.2.2.1. Chọn mẫu và xử lý sơ bộ

Các báo cáo ADR tự nguyện sau khi được các cán bộ y tế tại các cơ sở khám chữa bệnh gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc gia được cấp mã báo cáo. Các thuốc nghi ngờ được phân loại theo mã ATC của WHO [114].

Mối quan hệ nhân - quả giữa biến cố bất lợi và thuốc nghi ngờ được đánh giá theo thang đánh giá mối quan hệ nhân quả của WHO. Kết quả được lưu trên phầm mềm lưu trữ của Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Các báo cáo được phân loại ở mức "chắc chắn", "có khả năng" hoặc "có thể" xem là mối liên quan giữa thuốc và ADR.

2.2.2.2. Quy trình phân loại case, non-case

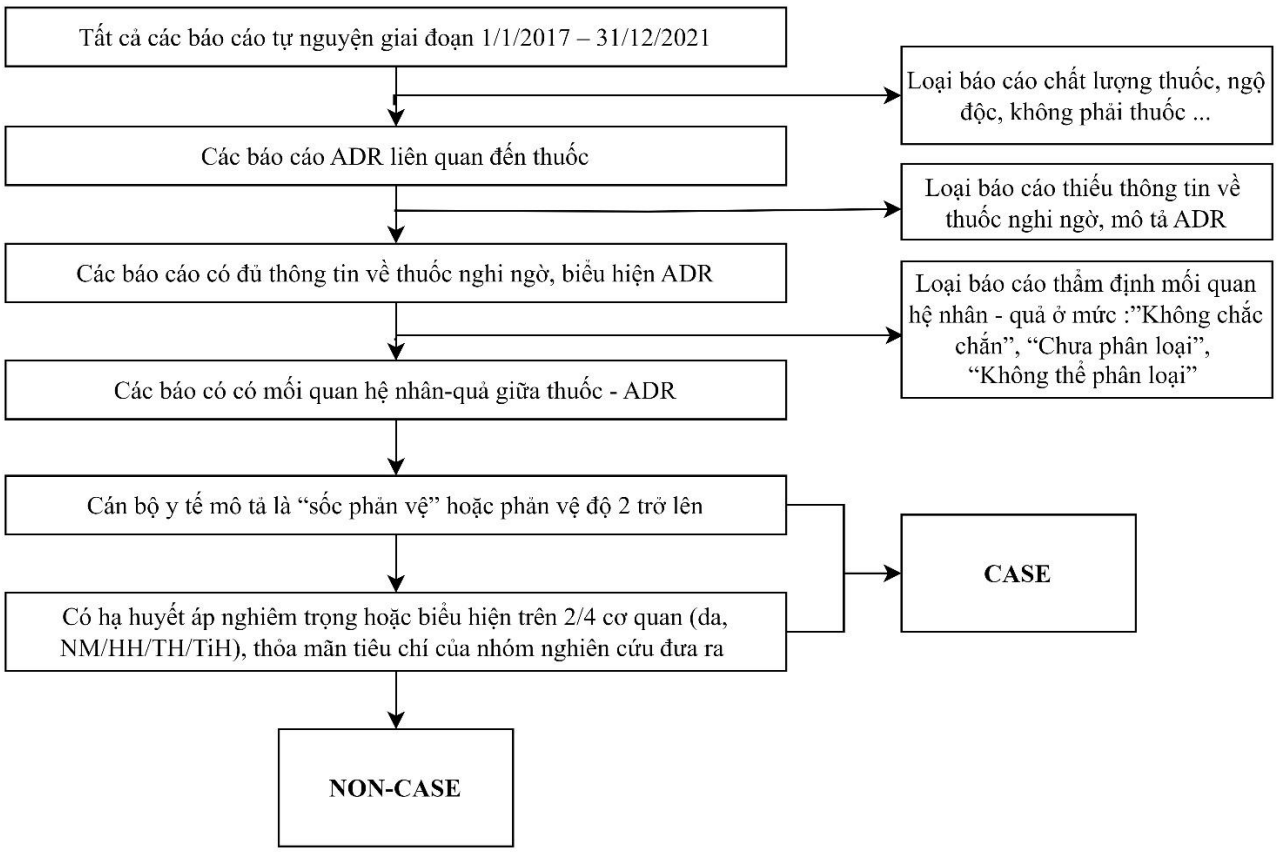
Báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ (case) và báo cáo không liên quan đến các trường hợp phản vệ (non-case) được phân loại từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện theo nghiên cứu được trình bày ở Hình 2.1:

- Bước 1: Loại ra khỏi nghiên cứu những báo cáo không liên quan đến phản ứng có hại của thuốc (báo cáo chất lượng, báo cáo ngộ độc, tự sát, báo cáo không liên quan đến thuốc), báo cáo thiếu thông tin về thuốc nghi ngờ hoặc mô tả biểu hiện ADR và báo cáo không có mối quan hệ nhân quả giữa ADR-thuốc.

- Bước 2: Xác định báo cáo case (báo cáo phản vệ) theo tiêu chí lựa chọn được trình bày cụ thể ở Phụ lục 2. Các báo cáo ADR còn lại được xếp vào non-case

- Bước 3: Mô tả đặc điểm của các báo cáo case

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC



Hình 2.1. Quy trình phân loại báo cáo case, non-case

- Bước 4: Loại những báo cáo case, non-case thiếu thông tin về tuổi, giới tính để tiếp tục phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ của thuốc theo thời gian.

Sự hình thành tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu được xác định thông qua tỷ suất chênh báo cáo (ROR) được hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính. Các báo cáo case, noncase đầy đủ thông tin về tuổi, giới tính được đưa vào phân tích tín hiệu theo công thức:

Dữ liệu về mối quan hệ giữa thuốc và phản vệ được thể hiện bằng bảng 2 × 2 như Bảng 2.1.

Bảng 2.1. Bảng 2x2 về quan hệ giữa thuốc – phản vệ

	Có gặp phản vệ	Không gặp phản vệ
Có sử dụng thuốc nghi ngờ	a	b
Sử dụng các thuốc còn lại	c	d

$$ROR = \frac{a}{c} / \frac{b}{d}$$

Khoảng tin cậy của ROR được tính theo công thức sau:

$$95\%\ CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$$

Trong đó, a, b, c, d được định nghĩa như sau:

- a là số báo cáo sử dụng thuốc được lựa chọn và gặp phản vệ

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- b là số báo cáo sử dụng thuốc được lựa chọn và không gặp phản vệ

- c là số báo cáo không sử dụng thuốc được lựa chọn và gặp phản vệ

- d là số báo cáo không sử dụng thuốc được lựa chọn và không gặp phản vệ

Trong nghiên cứu này, tín hiệu phản vệ được coi là hình thành đối với một hoạt chất khi thỏa mãn cả 2 điều kiện:

- Có ít nhất 4 báo cáo phản vệ liên quan tới thuốc nghi ngờ được lựa chọn trong giai đoạn nghiên cứu (Trong nghiên cứu này, để độ đặc hiệu đạt trên 80%, chúng tôi chọn số lượng báo cáo tối thiểu để tín hiệu được hình thành là 4 [37]).

- Cận dưới khoảng tin cậy 95% của ROR (95% CI) lớn hơn 1.

2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.3.1. Các đặc điểm các báo cáo phản vệ

- Số lượng, tỷ lệ báo cáo phản vệ trên tổng số báo cáo ADR qua từng năm

- Xu hướng ghi nhận báo cáo về phản vệ trong giai đoạn 2017-2021

Phương trình hồi quy về xu hướng báo cáo theo thời gian dựa trên mô hình hồi quy từng phần được thể hiện như sau [19]:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * time_t + \beta_2 * intervention_t + \beta_3 * (time\ after\ intervention)_t + e_t$$

Trong đó:

Yt: số báo cáo phản vệ ghi nhận trung bình mỗi tháng

Các biến:

- $time_t$: biến liên tục tính từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu
- $intervention_t$: trước can thiệp, biến này nhận giá trị 0 và sau can thiệp, biến này nhận giá trị 1
- $(time\ after\ intervention)_t$: trước can thiệp, biến này nhận giá trị 0 và sau can thiệp, là một biến liên tục.

Các hệ số của phương trình:

- β_1: Xu hướng trước can thiệp (Chênh lệch giá trị giữa 2 tháng liền kề trước và sau khi can thiệp)
- β_2: Thay đổi mức độ (Chênh lệch mức độ giữa tháng liền sau và tháng liền trước can thiệp)
- β_3: Thay đổi xu hướng thiệp (Chênh lệch xu hướng trước và sau can thiệp)
- $\beta_1 + \beta_3$: Xu hướng sau can thiệp
- β_0: Hệ số tự do

Dấu của hệ số cho biết xu hướng trước can thiệp là tăng (+) hay giảm (-). Khoảng tin cậy chỉ số cho phép đánh giá xu hướng tăng/giảm có ý nghĩa thống kê hay không.

- Thông tin hành chính của báo cáo:

+ Đơn vị báo cáo ADR: Tỷ lệ cơ sở y tế ở các tuyến tham gia báo cáo.

+ Người gửi báo cáo ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- Đặc điểm bệnh nhân

+ Thông tin về tuổi, giới tính

+ Tiền sử dị ứng của bệnh nhân

- Đặc điểm của phản ứng phản vệ

+ Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ (được định nghĩa là khoảng thời gian tính từ lần dùng thuốc cuối cùng đến khi bệnh nhân có biểu hiện phản vệ)

+ Phân loại phản vệ: Mức độ nặng (theo Thông tư 51/2017/TT-BYT bao gồm: Độ Nặng (Độ II), độ Nguy kịch (Độ III), độ Ngừng tuần hoàn (Độ IV) và Mức độ nghiêm trọng.

+ Biểu hiện phản vệ trên các hệ cơ quan theo mã SOC, biểu hiện ADR chuẩn hóa theo "Preferred term" của MedDRA [96]

+ Các biện pháp xử trí phản vệ

+ Đường dùng của adrenalin trong xử trí phản vệ

+ Kết quả sau xử trí phản vệ

+ Các biện pháp xử trí phản vệ

- Đặc điểm của thuốc nghi ngờ gây phản vệ

+ Các nhóm dược lý có tỷ lệ phản vệ cao nhất

+ Các hoạt chất có tỷ lệ phản vệ cao nhất

+ Đường dùng của thuốc nghi ngờ gây phản vệ

2.3.2. Tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017-2021

- Tỷ suất chênh báo cáo ROR hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính của thuốc so với toàn bộ cơ sở dữ liệu trong giai đoạn 2017-2021.

2.4. Phương pháp xử lý dữ liệu

Dữ liệu được xử lý trên phần mềm Microsoft Office Excel 365, SPSS 22.0 và R.Studio:

+ Các biến không liên tục được thống kê theo tần suất và tỷ lệ phần trăm.

+ Các biến liên tục được đặc trưng bởi giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn.

+ Kiểm định Chi-square với được sử dụng để so sánh nhiều tỷ lệ.

+ Phân tích sự thay đổi xu hướng báo cáo theo phương pháp phân tích chuỗi thời gian gián đoạn thông qua R.Studio.

+ Giá trị ROR và khoảng tin cậy 95% được tính toán và hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính bằng mô hình phân tích hồi quy logistic trên phần mềm SPSS 22.0.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

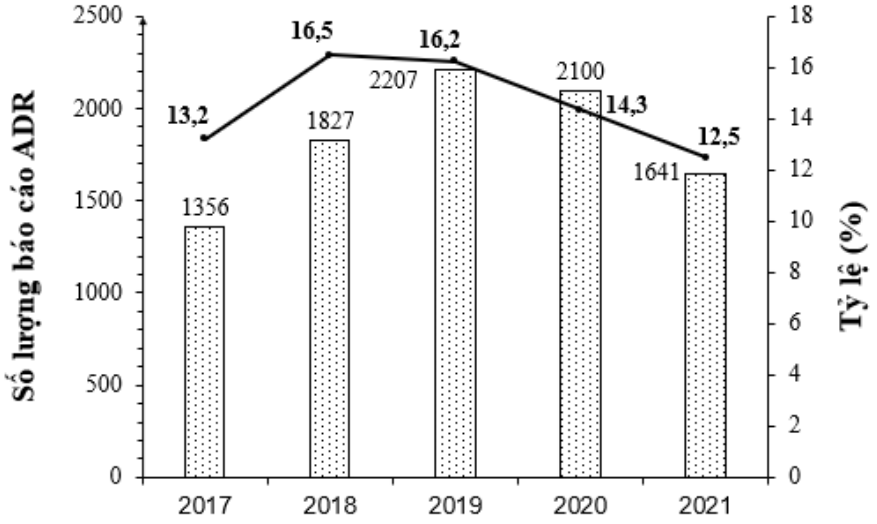
3.1. Đặc điểm báo cáo phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2017 – 2021

Trong vòng 5 năm (từ ngày 01/01/2017 đến 31/12/2021), có tổng số 62452 báo cáo ADR tự nguyện được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh trên cả nước đến Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Sau khi loại các báo cáo không phải ADR và đánh giá mối liên quan giữa thuốc và biến cố bất lợi, chúng tôi thu được 59772 báo cáo có mối quan hệ nhân quả giữa thuốc-ADR (chiếm 95,7% tổng số báo cáo).

Tất cả các báo cáo có mối liên quan giữa thuốc và ADR tiếp tục được phân loại case và noncase, thu được 9131 báo cáo liên quan đến phản vệ (14,6%), tương ứng 10615 cặp thuốc-ADR và 50711 noncase (tương ứng 62558 cặp thuốc-ADR).

3.1.1. Tỷ lệ báo cáo phản vệ qua từng năm

Sự thay đổi về số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ qua các năm trong giai đoạn nghiên cứu được thể hiện trong Hình 3.1.



Hình 3.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ theo từng năm

Số lượng báo cáo phản vệ ghi nhận trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam tăng dần qua các năm từ năm 2017 đến năm 2019 (1356 báo cáo năm 2017 lên 1827 báo cáo năm 2018, 2207 báo cáo vào năm 2019). Tuy nhiên, đến năm 2020, số lượng báo cáo phản vệ có xu hướng giảm so với năm 2020 (2100 báo cáo) và tiếp tục giảm mạnh hơn vào năm 2021 (1641 báo cáo). Tỷ lệ báo cáo phản vệ trên tổng số báo cáo ADR của từng năm dao động trong khoảng 12,5 – 16,5% và giá trị trung bình là 14,8%.

Ngoài ra, trong năm 2020, chúng tôi ghi nhận 2 đợt giảm báo cáo phản vệ mạnh là đợt từ tháng 7 đến tháng 9 (206 báo cáo xuống 134 báo cáo) và đợt từ tháng 10 đến tháng 12 (273 báo cáo xuống 202 báo cáo). Hơn nữa, các giai đoạn giảm báo cáo phản vệ này cũng trùng với sự diễn ra làn sóng thứ 2 của đại dịch Covid-19 tại Việt Nam (tháng 7/2020). Vì vậy, chúng tôi chọn khảo sát xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

trong giai đoạn 2017-2021 theo 2 giai đoạn: trước và sau làn sóng thứ 2 của đại dịch Covid-19.

3.1.2. Xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2021 (trước và sau làn sóng thứ 2 của đại dịch Covid-19)

Sự thay đổi xu hướng ghi nhận các báo cáo phản vệ được trình bày trong Hình 3.2, trong đó:

β_1: 2,29 (1,12; 3,46)

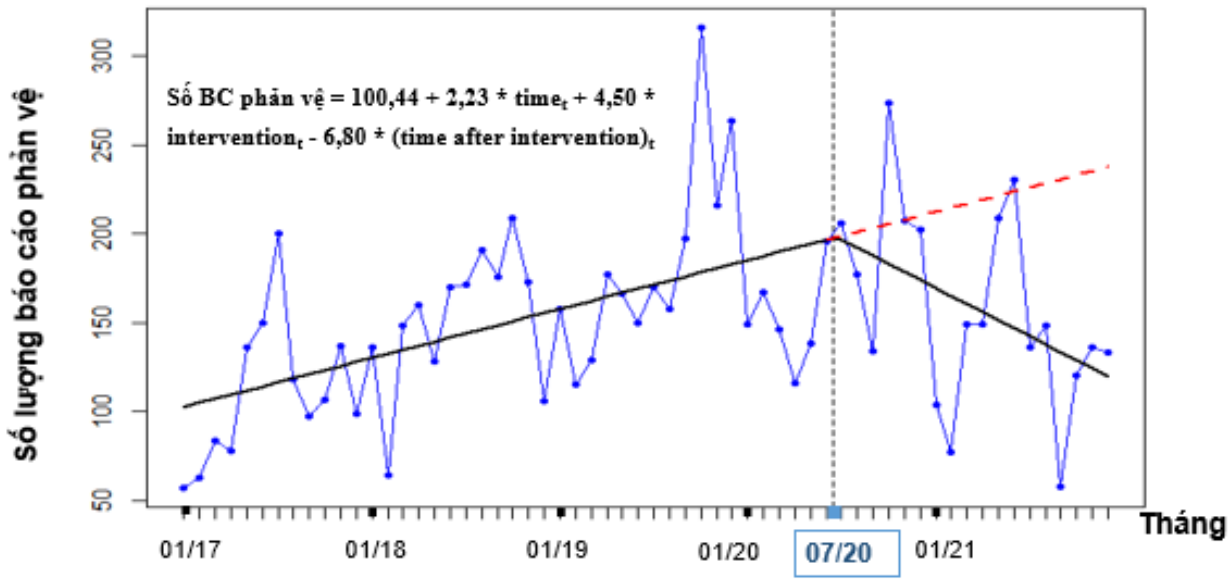
β_2: 4,5 (-48,44; 57,46)

β_3: -6,80 (-11,12; -2,47)

$\beta_1 + \beta_3$: -4,51 (-8,67; -0,35)

Trong gian đoạn 2017-2021, số lượng báo cáo phản vệ trung bình ghi nhận trong cơ sở dữ liệu tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia là 132 báo cáo/tháng, trong đó tháng nhiều nhất ghi nhận 316 báo cáo (tháng 10/2019) và ít nhất là 55 báo cáo (tháng 9/2021).

Kết quả phân tích chuỗi thời gian gián đoạn cho thấy trước khi làn sóng thứ hai của đại dịch Covid-19 diễn ra (tháng 7/2020), số lượng báo cáo có xu hướng tăng (trung bình 5 báo cáo/tháng), tuy nhiên, sự tăng này không có ý nghĩa thống kê (4,5; 95% CI: -48,44; 57,46). Từ sau làn sóng thứ 2, số lượng báo cáo có xu hướng giảm (trung bình 5 báo cáo/tháng) có ý nghĩa thống kê (-4,51 ; 95%CI: -8,67; -0,35).



Hình 3.2. Xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2021 trước và sau làn sóng thứ 2 của đại dịch Covid-19

3.1.3. Thông tin hành chính trong các báo cáo phản vệ

- **Đơn vị báo cáo ADR**

Thông tin về đơn vị báo cáo ghi nhận từ báo cáo phản vệ giai đoạn 2017-2021 được mô tả trong Bảng 3.1.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 3.1. Đơn vị báo cáo ADR

Tuyến bệnh viện	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Bệnh viện tuyến Trung ương	1128	12,4
Bệnh viện tuyến tỉnh/thành phố	3882	42,5
Bệnh viện tuyến quận/huyện	2891	31,7
Bệnh viện trực thuộc ngành	281	3,1
Bệnh viện trực thuộc các trường Đại học Y Dược	225	2,5
Bệnh viện ngoài công lập	724	7,9

Trong số các cơ sở khám chữa bệnh tham gia báo cáo, các đơn vị thuộc khối công lập (bao gồm bệnh viện tuyến Trung ương, bệnh viện tuyến tỉnh/thành phố, bệnh viện tuyến quận/huyện, bệnh viện trực thuộc ngành và bệnh viện trực thuộc các trường đại học Y Dược) chiếm chủ yếu (92,3%), các bệnh viện ngoài công lập chiếm một tỷ lệ nhỏ (7,9%). Trong khối các cơ sở khám chữa bệnh công lập, bệnh viện tuyến tỉnh/thành phố tham gia báo cáo nhiều nhất (42,5%), sau đó đến bệnh viện tuyến quận/huyện (31,7%), các đơn vị còn lại bao gồm bệnh viện tuyến Trung ương (12,4%), bệnh viện trực thuộc các ngành (3,1%) và bệnh viện trực thuộc các trường Đại học Y Dược chiếm 2,5%.

- **Người gửi báo cáo ADR**

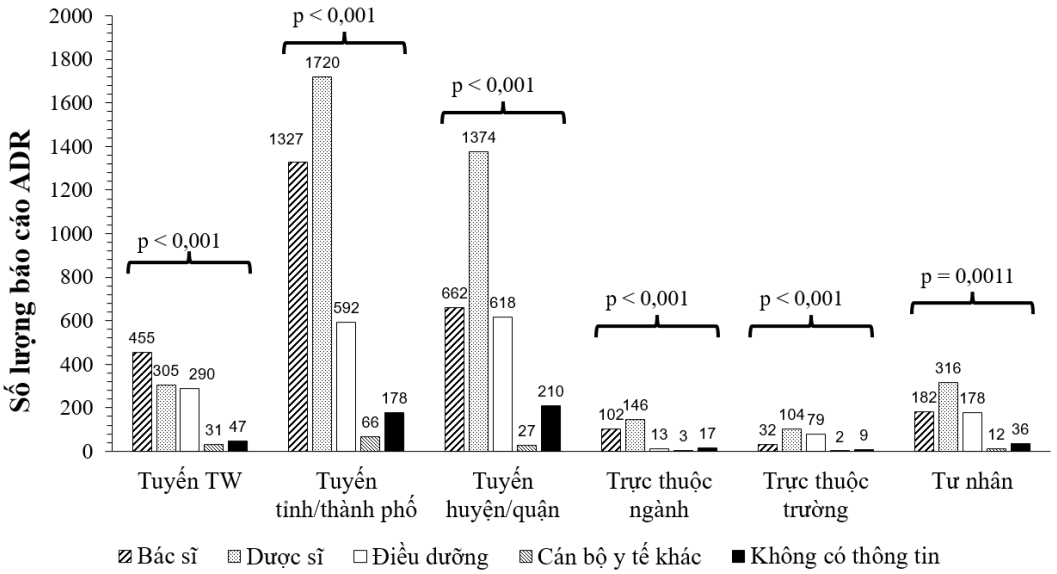
Thông tin về phân loại cán bộ y tế tham gia vào báo cáo ADR được trình bày trong Bảng 3.2 và tỷ lệ cán bộ y tế theo mỗi tuyến bệnh viện thể hiện ở Hình 3.3.

Bảng 3.2. Phân loại cán bộ y tế báo cáo ADR

Người gửi báo cáo	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Bác sĩ	2759	30,2
Dược sĩ	3965	43,4
Điều dưỡng	1769	19,4
Cán bộ y tế khác (kỹ thuật viên, nữ hộ sinh …)	141	1,6
Không có thông tin	497	5,4

Dược sỹ là đối tượng báo cáo phản vệ nhiều nhất với 3965 báo cáo (43,4%). Trong khi đó, bác sỹ chiếm tỷ lệ cao thứ hai với 2759 báo cáo (30,2%), còn lại là điều dưỡng (19,4%). Các đối tượng khác (như kỹ thuật viên, nữ hộ sinh, …) và các báo cáo không có thông tin về người báo cáo chiếm tỷ lệ nhỏ, lần lượt là 1,6% và 5,4%.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC



Hình 3.3. Người gửi báo cáo ADR ở các tuyến bệnh viện

Ở tuyến trung ương, bác sĩ là đối tượng báo cáo ADR với tỷ lệ cao nhất (40,3%), trong khi ở các tuyến còn lại, dược sĩ là đối tượng báo cáo ADR với tỷ lệ cao nhất (lần lượt là 44,3%, 47,5%, 51,9%, 46,2% và 43,6%). Sự khác biệt về người gửi báo cáo ADR tại từng tuyến bệnh viện đều khác nhau có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

3.1.4. Đặc điểm của bệnh nhân ghi nhận từ các báo cáo phản vệ

- **Tuổi và giới tính**

Đặc điểm về tuổi và giới tính của bệnh nhân ghi nhận trong báo cáo phản vệ được trình bày trong Bảng 3.3.

Bảng 3.3. Đặc điểm về tuổi, giới tính

Thông tin	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Nhóm tuổi		
Trung bình ± SD (năm)	**41,4 ± 24,0**	
< 1 tháng	98	1,1
1 – 12 tuổi	1665	18,2
>12 – 18 tuổi	259	2,8
>18 – 60 tuổi	4614	50,5
> 60 tuổi	2471	27,1
Không có thông tin	24	0,3
Giới tính		
Nam	4195	46,0
Nữ	4860	53,2
Không có thông tin	76	0,8

Trong báo cáo phản vệ, tuổi trung bình của bệnh nhân là 41,4 ± 24,0 (năm). Đa số bệnh nhân gặp phản ứng phản vệ trong độ tuổi từ 18 đến 60 với 4614 bệnh nhân (50,5%),

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

tiếp theo là nhóm người cao tuổi (trên 60 tuổi) với 2471 bệnh nhân (27,1%). Nhóm tuổi có số lượng báo cáo ít nhất là từ 12 – 18 tuổi với 259 bệnh nhân (2,8%). Về giới tính, tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 53,2% và cao hơn ở nam (46,0%). Có một tỷ lệ nhỏ báo cáo không khai thác được thông tin về tuổi và giới tính với tỷ lệ lần lượt là 0,3% và 0,8%.

➢ **Đặc điểm về tiền sử dị ứng**

Thông tin về tiền sử dị ứng của bệnh nhân được mô tả trong Bảng 3.4.

Bảng 3.4. Tiền sử dị ứng ghi nhận từ báo cáo phản vệ

Thông tin	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Không có tiền sử dị ứng	6639	72,7
Dị ứng với thuốc gây phản vệ	113	1,2
Dị ứng với thuốc cùng nhóm với thuốc gây phản vệ	165	1,8
Dị ứng thuốc khác hoặc thuốc không rõ loại	679	7,4
Dị ứng khác (phấn hoa, thời tiết …)	276	3,0
Dị ứng không rõ loại	73	0,8
Có cơ địa bệnh nền dị ứng - miễn dịch (hen phế quản, viêm mũi dị ứng …)	164	1,8
Không có thông tin	1083	11,9

Trong số 8048 báo cáo có khai thác tiền sử dị ứng, có 100 trường hợp ghi nhận về tiền sử dị ứng. Đáng chú ý, có 113 báo cáo (1,2%) có tiền sử dị ứng với chính thuốc nghi ngờ gây phản vệ và 165 bệnh nhân (1,8%) có tiền sử dị ứng với thuốc cùng nhóm dược lý của thuốc nghi ngờ gây phản vệ. Các trường hợp bệnh nhân đã có tiền sử dị ứng với chính thuốc nghi ngờ gây phản vệ bao gồm: amoxicilin (21 báo cáo), paracetamol (16 báo cáo), carboplatin (9 báo cáo), cephalexin (5 báo cáo), sulfamethoxazol/ trimethoprim (4 báo cáo), diclofenac (4 báo cáo), ibuprofen (4 báo cáo), ceftriaxon (4 báo cáo), penicilin V (3 báo cáo), cefuroxim (3 báo cáo) …

3.1.5. Đặc điểm của thuốc nghi ngờ gây phản vệ

➢ **Các nhóm dược lý nghi ngờ gây phản vệ**

Các nhóm dược lý (phân loại theo mã ATC) liên quan đến phản vệ nhiều nhất trong giai đoạn 2017-2021 được trình bày trong Bảng 3.5.

Các đường dùng phổ biến nhất là đường tiêm/truyền tĩnh mạch với 7184 báo cáo (78,7%), đường uống với 1265 báo cáo (13,9%) và đường tiêm bắp với 868 báo cáo (9,5%). Ngoài ra, có 25 trường hợp phản vệ (0,3%) xuất hiện ngay khi thực hiện test dị ứng. Bên cạnh đó, có một số đường dùng là đặc thù của một nhóm thuốc nhất định, ví dụ đường tiêm động mạch cho thuốc cản quang chứa iod với 20 báo cáo (0,2%), đường gây tê tủy sống của thuốc gây tê toàn thân với 48 báo cáo (0,5%). Ngoài ra, phản vệ

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

cũng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc với các đường dùng khác như tiêm dưới da (0,8%), đặt (0,8%), dùng tại chỗ (0,5%), qua đường hô hấp (0,2%), …

Bảng 3.5. Các nhóm dược lý nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất

Mã ATC	Họ dược lý	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 9131)
J01D	Kháng sinh nhóm β-lactam khác (cephalosporin và carbapenem)	4410	48,3
J01C	Kháng sinh nhóm β-lactam, họ penicilin	885	9,7
V08	Thuốc cản quang	589	6,5
M01A	NSAIDs	507	5,6
J01M	Kháng sinh nhóm quinolon	466	5,1
L	Thuốc chống ung thư và tác nhân điều hòa miễn dịch	377	4,1
N01	Thuốc gây mê và gây tê	372	4,1
B05	Chất thay thế máu và dịch truyền	343	3,8
J01X	Các thuốc kháng khuẩn khác	331	3,6
N02	Thuốc giảm đau	271	3,0
J07	Vaccin	240	2,6

Phản vệ được ghi nhận với hầu hết các nhóm dược lý như: nhóm thuốc kháng khuẩn tác dụng toàn thân, nhóm thuốc tác dụng trên hệ thần kinh, máu và cơ quan tạo máu, hệ cơ-xương-khớp, hệ tiêu hóa và chuyển hóa, hệ tim mạch ...

Những nhóm dược lý ghi nhận phổ biến trong các báo cáo phản vệ bao gồm: kháng sinh nhóm β-lactam khác (48,3%), kháng sinh nhóm β-lactam họ penicillin (9,7%), thuốc cản quang (6,5%), NSAIDs (5,6%), kháng sinh nhóm quinolon (5,1%), thuốc chống ung thư và điều hòa miễn dịch (4,1%), thuốc gây mê, gây tê (4,1%), chế phẩm máu và dịch truyền (3,8%), các thuốc kháng khuẩn khác (3,6%), vaccin (2,6%) và kháng sinh nhóm aminoglycosid (2,6%).

- **Các hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất**

Trong giai đoạn 2017-2021, cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam ghi nhận 3190 hoạt chất liên quan đến phản vệ. Trong đó, các hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất ghi nhận trong giai đoạn 2017 - 2021 được thể hiện trong Bảng 3.6.

Trong các thuốc nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất, có 9 hoạt chất thuộc nhóm kháng sinh β-lactam (trong đó có 7 kháng sinh cephalosporin). Ba thuốc có tỷ lệ báo cáo cao nhất đều là các kháng sinh nhóm cephalosporin: cefotaxim (13,0%), ceftriaxon (9,6%) và ceftazidim (5,6%). Các thuốc còn lại cũng ghi nhận tỷ lệ khá cao là diclofenac (3,2%), iobitridol (3,1%), ciprofloxacin (2,4%), vancomycin (2,1%) và levofloxacin (1,8%).

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Ngoài ra, các vaccin Covid-19 xếp thứ 16 trong các hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất, với 158 báo cáo phản vệ (1,7%), trong đó có 91 báo cáo của vaccin AstraZeneca, 34 báo cáo của vaccin Pfizer/BioNtech, 19 báo cáo của vaccin Sinopharm, 13 báo cáo của vaccin Moderna.

Bảng 3.6. Các thuốc nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất

STT	Tên hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
1	Cefotaxim	1191	13,0
2	Ceftriaxon	871	9,6
3	Ceftazidim	513	5,6
4	Cefoperazon	396	4,3
5	Diclofenac	295	3,2
6	Iobitridol	280	3,1
7	Ampicilin/sulbactam	251	2,8
8	Ciprofloxacin	220	2,4
9	Cefoperazon/sulbactam	217	2,4
10	Paracetamol	193	2,1
11	Vancomycin	193	2,1
12	Cefuroxim	182	2,0
13	Cefazolin	177	1,9
14	Levofloxacin	160	1,8
15	Amoxicilin/acid clavulanic	159	1,7
16	Các vaccin Covid-19	158	1,7

- **Đường dùng thuốc nghi ngờ**

Thông tin về đường dùng của các thuốc liên quan đến phản vệ được thống kê trong Bảng 3.7.

Các đường dùng phổ biến nhất là đường tiêm/truyền tĩnh mạch với 7184 báo cáo (78,7%), đường uống với 1265 báo cáo (13,9%) và đường tiêm bắp với 868 báo cáo (9,5%). Ngoài ra, có 25 trường hợp phản vệ (0,3%) xuất hiện ngay khi thực hiện test dị ứng. Bên cạnh đó, có một số đường dùng là đặc thù của một nhóm thuốc nhất định, ví dụ đường tiêm động mạch cho thuốc cản quang chứa iod với 20 báo cáo (0,2%), đường gây tê tủy sống của thuốc gây tê toàn thân với 48 báo cáo (0,5%).

Ngoài ra, phản vệ cũng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc với các đường dùng khác như tiêm dưới da (0,8%), đặt (0,8%), dùng tại chỗ (0,5%), qua đường hô hấp (0,2%), …

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 3.7. Đường dùng của các thuốc liên quan đến phản vệ

Đường dùng	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Tiêm/truyền tĩnh mạch	7184	78,7
Uống	1265	13,9
Tiêm bắp	868	9,5
Đặt (đặt hậu môn, trực tràng, âm đạo)	74	0,8
Tiêm dưới da	71	0,8
Tại chỗ (Bôi, nhỏ mắt, gây tê tại chỗ …)	50	0,5
Gây tê tủy sống	48	0,5
Test dị ứng	25	0,3
Tiêm động mạch	20	0,2
Qua đường hô hấp (hít, khí dung, nội khí quản …)	18	0,2
Đường dùng khác (ngậm dưới lưỡi, xịt …)	270	3,0
Không có thông tin	694	7,6

3.1.6. Đặc điểm của phản ứng phản vệ được ghi nhận trong báo cáo

- **Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ**

Thông tin về thời gian tiềm tàng được thể hiện trong Bảng 3.8.

Phần lớn các phản ứng phản vệ xảy ra rất nhanh sau khi sử dụng thuốc. Trong đó có 3970 báo cáo có thời gian tiềm tàng dưới 10 phút (43,5%), 4222 báo cáo (46,2%) xảy ra phản vệ trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc và 8,2% các trường hợp xảy ra từ sau 1 giờ trở đi. Có 190 báo cáo (2,1%) xảy ra trong ngày (trong vòng 24 giờ kể từ khi sử dụng thuốc) nhưng không khai thác thời gian chính xác.

Bảng 3.8. Thời gian tiềm tàng xuất hiện phản vệ

Thời gian tiềm tàng	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
≤ 10 phút	3970	43,5
10 - 60 phút	4222	46,2
> 60 phút	749	8,2
Xảy ra trong ngày (24 giờ) nhưng không rõ thời gian chính xác	190	2,1

- **Biểu hiện của phản vệ trên các hệ cơ quan**

Biểu hiện của phản vệ trên các hệ cơ quan được ghi nhận từ các báo cáo phản vệ được trình bày trong Bảng 3.9.

Đa số các trường hợp phản vệ ghi nhận biểu hiện trên hệ tuần hoàn (75,3%) với 2 triệu chứng phổ biến nhất là mạch nhanh (59,9%) và hạ huyết áp (44,8%). Tiếp đó là biểu hiện trên hệ hô hấp (70,9%), trong đó, tình trạng khó thở được ghi nhận nhiều nhất (50,0%). Triệu chứng trên da hoặc niêm mạc được ghi nhận trên 5563 báo cáo (59,7%),

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

với biểu hiện được ghi nhận nhiều nhất là ngứa và mày đay (lần lượt là 35,7% và 34,5%). Biểu hiện trên hệ tiêu hóa xuất hiện với tỷ lệ thấp nhất (23,7%). Ngoài ra, phản vệ còn có thể xuất hiện với các triệu chứng như vã mồ hôi, lạnh run, co giật … với 2630 báo cáo (28,2%).

Bảng 3.9. Biểu hiện phản vệ ghi nhận được trên bệnh nhân

Biểu hiện trên hệ cơ quan	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Da, niêm mạc	5563	59,7
Mẩn ngứa	3325	35,7
Mày đay	3216	34,5
Đỏ da	1243	13,4
Phù mạch	2635	28,3
Biểu hiện khác (sưng môi, phù mắt, …)	2633	28,3
Hô hấp	6598	70,9
Khó thở	4656	50,0
Tím tái	2068	22,2
Thở ran, thở rít	1437	15,4
Biểu hiện khác (phù thanh quản, khò khè, rối loạn nhịp thở …)	2205	23,6
Tuần hoàn	7009	75,3
Mạch nhanh	5576	59,9
Hạ huyết áp	4092	44,8
Hậu quả của tụt huyết áp (rối loạn ý thức, rối loạn cơ tròn …)	1123	12,1
Tăng huyết áp	2256	24,2
Tiêu hóa	2208	23,7
Nôn ói	1102	11,8
Đau thượng vị	895	9,6
Biểu hiện khác (tiêu chảy, đau quặn …)	556	6,0
Hệ cơ quan khác (vã mồ hôi, lạnh run, co giật, …)	2630	28,2

➢ **Phân loại mức độ của phản ứng phản vệ**

Kết quả đánh giá mức độ nặng và mức độ nghiêm trọng được trình bày trong các Bảng 3.10 và 3.11.

Bảng 3.10. Mức độ nặng của phản vệ

	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Nặng (Độ II)	4223	46,3
Nguy kịch (Độ III)	4670	51,1
Ngừng tuần hoàn (Độ IV)	238	2,6

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Về mức độ nặng của phản vệ, có 2,6% trường hợp bệnh nhân ghi nhận ở mức Ngừng tuần hoàn và phần lớn các báo cáo phản vệ ghi nhận ở mức độ Nguy kịch (Độ III) (51,1%) và Nặng (Độ II) (46,3%).

Bảng 3.11. Mức độ nghiêm trọng của phản vệ

Mức độ nghiêm trọng	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Tử vong	84	0,9
Đe đọa tính mạng	4798	52,6
Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện	1872	20,5
Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề	18	0,2
Không nghiêm trọng	1812	19,8
Không rõ/Không báo cáo	547	6,0

Về mức độ nghiêm trọng của phản vệ, mức Đe dọa tính mạng chiếm tỷ lệ lớn nhất (4798 báo cáo; 52,6%), tiếp theo là mức Nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện (1872 báo cáo; 20,5%) và 84 báo cáo Tử vong (0,9%). Bên cạnh đó, có 543 báo cáo không rõ hoặc không báo cáo thông tin về mức độ nghiêm trọng (chiếm 6,0%).

- **Các biện pháp xử trí các trường hợp phản vệ**

Thông tin về các biện pháp xử trí được thể hiện trong Bảng 3.12 và đường dùng của adrenalin được ghi nhận trong Bảng 3.13.

Bảng 3.12. Cách xử trí ghi nhận từ báo cáo phản vệ

Cách xử trí	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
"Theo phác đồ xử trí sốc phản vệ của Bộ Y tế"	511	5,6
Có thông tin về thuốc		
Adrenalin	6965	76,3
Vận mạch khác (noradrenalin, ephedrin …)	246	2,7
Corticoid	6679	73,2
Kháng histamin	4711	51,6
Kích thích beta2-adrenergic	328	3,6
Liệu pháp oxy	3992	43,7
Truyền dịch	3451	37,8
Nhũ tương lipid	72	0,8
Các biện pháp khác (nằm đầu cao, sử dụng thuốc hạ huyết áp …)	927	10,2
Không rõ về thuốc/biện pháp xử trí		
Chuyển hồi sức cấp cứu/chuyển viện tuyến trên	345	3,8
Không có thông tin	73	0,8

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Trong các báo cáo phản vệ, adrenalin được sử dụng trên phần lớn các bệnh nhân phản vệ với 6965 báo cáo (76,3%). Ngoài adrenalin, corticoid cũng là một biện pháp được sử dụng để xử trí trong 6679 báo cáo (73,2%). Một số biện pháp xử trí khác như kháng histamin (51,6%), thở oxy (43,7%), truyền dịch để bù thể tích tuần hoàn (37,8%). Các biện pháp khác như nằm đầu cao, sử dụng thuốc hạ huyết áp … được sử dụng với 927 bệnh nhân chiếm 10,2%. Ngoài ra, có 511 báo cáo (5,6%) ghi nhận cán bộ y tế điền theo hướng xử trí chung là "Theo phác đồ sốc phản vệ của Bộ Y tế" (3,8%).

Trong số 418 báo cáo không ghi nhận thông tin về thuốc/biện pháp xử trí, có 345 báo cáo (3,8%) chuyển bệnh nhân lên khoa hồi sức cấp cứu và 73 báo cáo (0,8%) không có thông tin về xử trí phản vệ.

Bảng 3.13. Đường dùng adrenalin ghi nhận trong các báo cáo phản vệ

Đường dùng adrenalin	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 6965)
Tiêm bắp	4397	63,1
Truyền tĩnh mạch	830	11,9
Tiêm tĩnh mạch chậm	632	9,1
Tiêm dưới da	262	3,8
Đường dùng khác (Khí dung, tiêm vào tim …)	228	3,3
Không có thông tin	1779	19,5

Adrenalin được dùng chủ yếu qua đường tiêm bắp trong 4396 trường hợp (63,1%). Truyền tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch chậm adrenalin cũng được dùng nhiều với lần lượt là 11,9% và 9,1%. Ngoài ra, có 785 báo cáo (8,6%) ghi nhận adrenalin được sử dụng từ 2 đường dùng trở lên. Tuy nhiên, một tỷ lệ báo cáo không có thông tin về đường dùng của adrenalin (19,5%).

- **Kết quả sau xử trí phản vệ**

Kết quả sau khi được xử trí phản vệ được trình bày trong Bảng 3.14.

Bảng 3.14. Kết quả sau xử trí phản vệ

Kết quả sau xử trí	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n = 9131)
Tử vong	90	1,0
Chưa hồi phục	240	2,6
Đang hồi phục	3606	39,5
Hồi phục có di chứng	74	0,8
Hồi phục không có di chứng	4.484	49,1
Không rõ/Không có thông tin	637	7,0

Sau khi xử trí, có 90 trường hợp tử vong (1,0%), trong đó có 81 trường hợp được người báo cáo nhận định là tử vong do ADR. Phần lớn các bệnh nhân sau khi được xử

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

trí được đánh giá ở mức độ Hồi phục không có di chứng hoặc Đang hồi phục (49,1% và 39,5%). Ngoài ra, 2,6% bệnh nhân được báo cáo ở mức Chưa hồi phục và mức Hồi phục có di chứng chiếm 0,8%.

3.2. Tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2017 - 2021

Trong giai đoạn 2017-2021, có 85 thuốc có sự hình thành tín hiệu phản vệ trong ít nhất một giai đoạn. ROR hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính của các trên trong Phụ lục 4. So với giai đoạn 2017-2019, giai đoạn 2020-2021 có 11 hoạt chất bắt đầu hình thành tín hiệu phản vệ mới. Các tín hiệu mới xuất hiện trong giai đoạn 2020 – 2021 được trình bày trong Bảng 3.15.

Bảng 3.15. Các tín hiệu phản vệ mới xuất hiện

Nhóm thuốc	Tên hoạt chất	Case	Non-case	2017-2019	2017-2021
Thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa	Omeprazol	26	89	1,58 (0,87; 2,87)	**1,65 (1,06; 2,57)**
	Famotidin	10	23	0,77 (0,18; 3,40)	**2,28 (1,05; 4,92)**
Thuốc chống co thắt cơ trơn	Butylscopolamin	35	120	1,73 (0,99; 3,03)	**1,65 (1,11; 2,44)**
	Phloroglucinol	8	18	2,90 (0,97; 8,65)	**2,71 (1,18; 6,24)**
Thuốc chống thiếu máu	Sắt dextran	8	16	2,04 (0,65; 6,41)	**2,90 (1,24; 6,79)**
Thuốc tim mạch	Glyceryl trinitrat	7	16	1,12 (0,32; 3,89)	**2,58 (1,06; 6,27)**
Thuốc kháng sinh	Cefamandol	51	173	1,47 (0,77; 2,77)	**1,69 (1,23; 2,32)**
	Neltimicin	9	17	1,60 (0,93; 2,75)	**1,63 (1,01; 2,45)**
NSAIDs	Acid mefenamic	9	20	2,99 (0,99; 8,94)	**2,61 (1,19; 5,74)**
Vaccin	Vaccin Covid-19 Pfizer/BioNtech	34	109	-	**1,79 (1,21; 2,46)**
	Vaccin Covid-19 Moderna	13	23	-	**3,59 (1,85; 6,98)**

Có 11 thuốc thuộc 7 nhóm dược lý có tín hiệu mới xuất hiện ở giai đoạn 2020-2021 mà không xuất hiện ở giai đoạn trước đó bao gồm: thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa (omeprazol, famotidin), thuốc chống co thắt cơ trơn (buscopolamin, phloroglucinol), thuốc chống thiếu máu (sắt dextran), thuốc tim mạch (glyceryl trinitrat), kháng sinh cephalosporin (cefamandol), kháng sinh aminoglycosid (neltimicin), NSAIDs (acid mefenamic), vaccin (vaccin Covid-19 Pfizer/BioNtech, vaccin Covid-19 Moderna).

Ngoài ra, chúng tôi xin được trình bày tín hiệu phản vệ của các thuốc trong một số nhóm dược lý đáng chú ý giai đoạn 2017 – 2021 (kháng sinh, NSAIDs, thuốc cản quang, thuốc gây mê, gây tê, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch và vaccin Covid-19) trong các Bảng từ 3.16 đến 3.21.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 3.16. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc kháng sinh

Tên hoạt chất	Case	Non-case	ROR_{hc} (95% CI)
Kháng sinh nhóm β-lactam khác (cephalosporin và carbapenem)			
Cefotaxim	1191	3716	**2,03 (1,89; 2,18)**
Ceftriaxon	871	2775	**1,94 (1,79; 2,10)**
Ceftazidim	513	1608	**1,96 (1,77; 2,17)**
Cefoperazon	396	940	**2,52 (2,23; 2,84)**
Cefoperazon/sulbactam	217	534	**2,39 (2,03; 2,80)**
Cefuroxim	182	886	**1,22 (1,04; 1,43)**
Ceftizoxim	157	448	**2,12 (1,76; 2,56)**
Cefoxitin	120	494	**1,45 (1,18; 1,77)**
Cefalexin	90	171	**3,07 (2,37; 3,97)**
Cefepim	74	183	**2,32 (1,76; 3,05)**
Ceftezol	55	177	**1,62 (1,19; 2,19)**
Meropenem	54	194	**1,80 (1,58; 2,54)**
Cefamandol	51	173	**1,69 (1,23; 2,32)**
Cefpirom	44	141	**1,84 (1,31; 2,59)**
Cefmetazol	43	133	**1,88 (1,33; 1,66)**
Imipenem/cilastatin	30	264	**1,88 (1,39; 2,55)**
Cefradin	24	51	**2,80 (1,72; 4,55)**
Cefotiam	16	72	1,31 (0,76; 2,25)
Cefixim	11	161	0,40 (0,22; 0,74)
Kháng sinh nhóm β-lactam, họ penicilin			
Ampicilin/sulbactam	251	900	**1,69 (1,47; 1,94)**
Amoxicilin/acid clavulanic	159	1030	0,91 (0,77; 1,07)
Amoxicilin/sulbactam	125	470	**1,65 (1,11; 2,34)**
Amoxicilin	72	342	1,24 (0,96; 1,60)
Piperacilin	69	175	**2,37 (1,79; 3,13)**
Piperacilin/tazobactam	53	330	0,95 (0,71; 1,27)
Ticarcilin/acid clavulanic	33	157	1,24 (0,85; 1,81)
Cloxacilin	29	72	**2,38 (1,54; 3,66)**
Oxacilin	26	86	**1,84 (1,18; 2,86)**
Ampicilin	24	103	1,37 (0,88; 2,14)
Penicilin V	17	19	**4,85 (2,49; 9,43)**
Các kháng sinh khác			

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Ciprofloxacin	220	2663	0,48 (0,41; 0,55)
Levofloxacin	160	1404	0,67 (0,57; 0,79)
Amikacin	90	249	**2,14 (1,68; 2,73)**
Gentamicin	73	342	1,26 (0,98; 1,62)
Sulfamethoxazol/trimethoprim	36	204	1.04 (0.73; 1.48)
Tobramycin	32	109	**2,24 (1,76; 2,86)**
Azithromycin	17	120	0,83 (0,50; 1,39)
Ofloxacin	21	186	0,66 (0,42; 1,04)
Acid nalidixic	10	20	**2,67 (1,21; 5,87)**
Netilmicin	9	17	**1,63 (1,01; 2,45)**
Clarithromycin	8	153	0,31 (0,15; 0,63)
Erythromycin	5	36	0,82 (0,32; 2,09)
Cloramphenicol	7	32	1.29 (0.57; 2.92)

Trong giai đoạn 2017-2021, kháng sinh nhóm β-lactam khác (cephalosporin và carbapenem) có 17 thuốc hình thành tín hiệu phản bao gồm: ceftazidim (1,96 [1,77-2,17]), ceftriaxon (2,03 [1,89-2,18]), cefotaxim (1,94 [1,79-2,10]), ceftizoxim (2,12 [1,76-2,56], cefuroxim (1,22 [1,04-1,43]), cefoperazon/sulbactam (2,39 [2,03-2,80]), cefoperazon (2,52 [2,23-2,84], cefradin (2,80 [1,72-4,55]), cefalexin (3,07 [2,37-3,97]), cefepim (2,32 [1,76-3,05]), cefmetazol (1,88 [1,33-1,66]), cefpirom (1,84 [1,31-2,59]), meropenem (1,80 [1,58-2,54]), ceftezol (1,62 [1,19-2,19]), imipenem/ cilastatin (1,88 [1,39-2,55]), cefoxitin (1,45 [1,18-1,77]) và cefamandol (1,69 [1,23-2,32]).

Với kháng sinh nhóm β-lactam, họ penicilin, tín hiệu được hình thành với các thuốc: amoxicilin/sulbactam (1,65 [1,11-2,34]), oxacilin (1,84 [1,18-2,86]), ampicilin/ sulbactam (1,69 [1,47-1,94]), penicilin V (4,85 [2,49-9,43]), piperacilin 2,37 [1,79-3,13]) và cloxacilin (2,38 [1,54-3,66]).

Trong các nhóm kháng sinh còn lại, amikacin, tobramycin, neltimicin và acid nalidixic là các thuốc hình thành tín hiệu phản vệ với giá trị ROR(95%CI) lần lượt là 2,67 [1,21-5,87]; 2,14 [1,68-2,73]; 2,24 [1,76-2,86] và 1,63 [1,01-2,45].

Bảng 3.17. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc NSAIDs

Tên hoạt chất	Case	Non-case	ROR_{hc} (95% CI)
Diclofenac	295	3798	0,44 (0,39; 0,50)
Ibuprofen	42	239	1,04 (0,75; 1,44)
Meloxicam	41	253	0,95 (0,69; 1,33)
Celecoxib	32	203	0,93 (0,64; 1,35)
Ketorolac	22	266	0,49 (0,31; 0,75)
Piroxicam	15	72	1,23 (0,70; 2,14)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Ketoprofen	11	76	1,04 (0,59; 1,94)
Acid mefenamic	9	20	**2,61 (1,19; 5,74)**
Etoricoxib	7	112	0,37 (0,17; 0,79)
Loxoprofen	5	13	2,27 (0,81; 6,36)

Với NSAIDs, tín hiệu phản vệ chỉ được hình thành với 1 thuốc duy nhất là acid mefenamic (ROR: 2,99; 95%CI: 1,01-8,94).

Bảng 3.18. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc cản quang

Tên hoạt chất	Case	Non-case	ROR_{hc} (95% CI)
Iobitridol	280	503	**3,36 (2,89; 3,90)**
Iohexol	141	329	**2,53 (2,01; 3,01)**
Iopromid	122	315	**2,25 (1,81; 2,79)**
Iopamidol	25	35	**4,23 (2,52; 7,10)**
Acid gadoteric	10	25	2,10 (0,98; 4,51)

Với nhóm thuốc cản quang, có 4 thuốc hình thành tín hiệu phản vệ trong giai đoạn 2017-2021, bao gồm: iobitridol 3,36 [2,89-3,90], iopromid 2,25 [1,81-2,79], iohexol 2,53 [2,01-3,01] và iopamidol 4,23 [2,52-7,10].

Bảng 3.19. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc gây tê, gây mê

Tên hoạt chất	Case	Non-case	ROR_{hc} (95% CI)
Lidocain	167	255	**3,91 (3,71; 4,11)**
Propofol	63	142	**2,66 (2,00; 3,60)**
Bupivacain	62	173	**2,21 (1,65; 2,96)**
Fentanyl	54	174	**1,86 (1,36; 2,54)**
Levobupivacain	8	14	**3,78 (1,57; 9,12)**
Etomidat	4	1	**23,58 (2,64; 211,01)**

Trong nhóm thuốc gây mê, gây tê, 5 thuốc hình thành tín hiệu phản vệ trong giai đoạn này bao gồm: fentanyl (1,86 [1,36-2,54]), propofol (2,66 [2,00-3,60]), lidocain (3,91 [3,71-4,11]), bupivacain (2,21 [1,65-2,96]), levobupivacain (3,78 [1,57-9,12]) và etomidat 23,58 [2,64-211,01].

Bảng 3.20. ROR_{hc} (95%CI) của các thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch

Tên hoạt chất	Case	Non-case	ROR_{hc} (95% CI)
Oxaliplatin	90	333	**1,59 (1,26; 2,02)**
Asparaginase	59	115	**3,06 (2,23; 4,20)**
Carboplatin	56	175	**1,91 (1,41; 2,60)**
Paclitaxel	52	191	**1,60 (1,18; 2,18)**
Cisplatin	15	99	0,89 (0,52; 1,54)
Rituximab	14	49	1,68 (0,93; 3,05)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Filgrastim	10	4	**14,63 (4,59; 46,67)**
Infliximab	11	13	**4,89 (2,19; 10,92)**
Doxorubicin	9	86	0,62 (0,31; 1,23)
Cyclophosphamid	8	65	0,73 (0,35; 1,51)

Tín hiệu của các thuốc thuộc nhóm thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch được hình thành với 6 thuốc: paclitaxel (1,60 [1,18-2,18]), oxaliplatin (1,59 [1,26-2,02]), asparaginase (3,06 [2,23-4,20]), carboplatin (1,91 [1,41-2,60]), filgrastim (14,63 [4,59-46,67]) và infliximab (4,89 [2,19-10,92]).

Bảng 3.21. ROR_{hc} (95%CI) của các chế phẩm vaccin Covid-19

Tên hoạt chất		**Case**	**Non-case**	**ROR_{hc} (95% CI)**
Vaccin Covid-19		155	1150	0,79 (0,67; 0,94)
Tên vaccin	Vaccin Covid-19 AstraZeneca	91	450	1,19 (0,95 ; 1,50)
	Vaccin Covid-19 Pfizer/BioNtech	33	109	**1,79 (1,21 ; 2,46)**
	Vaccin Covid-19 Moderna	14	23	**3,59 (1,85 ; 6,98)**
	Vaccin Covid-19 Sinopharm	17	165	0,61 (0,37 ; 0,99)

Đến năm 2021, tín hiệu của các chế phẩm vaccin Covid-19 bắt đầu được hình thành. Nhóm vaccin Covid-19 nói chung chưa hình thành tín hiệu phản vệ 0,79 [0,67-0,94] nhưng 2 vaccin của nhóm đã ghi nhận tín hiệu phản vệ là vaccin Covid-19 Pfizer/BioNtech (1,79 [1,21-2,46]) và vaccin Covid-19 Moderna (3,59 [1,85-6,98]).

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Chương 4: BÀN LUẬN

Phản vệ là một phản ứng cấp tính, nghiêm trọng trong thực hành lâm sàng do có thời gian khởi phát nhanh, không thể dự đoán trước, không phụ thuộc vào liều dùng và có thể dẫn đến tử vong nhanh chóng nếu không được xử trí kịp thời. Phản vệ không chỉ gây ra tác động tiêu cực lên sức khỏe cộng đồng mà còn gây ra những gánh nặng về kinh tế cho bệnh nhân, gia đình và xã hội. Hơn nữa, trong giai đoạn 2010-2019, tỷ lệ ghi nhận phản vệ có xu hướng ngày càng gia tăng với những cảnh báo đáng chú ý của các Cơ quan quản lý Dược trên thế giới và Việt Nam, trở thành mối quan ngại lớn trong sử dụng thuốc của các cơ sở khám chữa bệnh và của cộng đồng. Khi ngày càng có nhiều hơn các thuốc được lưu hành, phản vệ vẫn sẽ là vấn đề cần được quan tâm trong thực hành điều trị và việc giám sát, dự phòng phản ứng này là một trong những hoạt động cần phải chú trọng được trên lâm sàng.

Báo cáo ADR là nguồn cơ sở dữ liệu quan trọng trong hỗ trợ hoạt động giám sát và phát hiện tín hiệu về các phản ứng có hại của thuốc (trong đó có phản vệ) theo thời gian, góp phần phát hiện ra những vấn đề liên quan đến thuốc và đảm bảo an toàn trong sử dụng thuốc. Trong thời gian gần đây, các văn bản pháp quy như Thông tư 51/2017/TT-BYT "Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ" cùng với Quyết định 122/QĐ-BYT "Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược" đã cho thấy tầm quan trọng của việc giám sát, xử trí và dự phòng phản vệ. Thêm vào đó, dưới tác động của đại dịch Covid-19, hình ảnh phản vệ do thuốc xảy ra tại các cơ sở khám chữa bệnh trong cả nước có thể có xu hướng thay đổi. Với mong muốn tiếp tục cập nhật thông tin về phản vệ tại Việt Nam, nghiên cứu này đã được thực hiện trên dữ liệu báo cáo ADR trong giai đoạn 5 năm (2017-2021). Thông qua đó, nghiên cứu đã cung cấp thêm những thông tin hữu ích về an toàn thuốc, góp phần thúc đẩy sử dụng thuốc hợp lý, tăng cường hoạt động giám sát ADR để giảm thiểu và dự phòng phản vệ trên lâm sàng.

Với những kết quả chính bao gồm đặc điểm của báo cáo về phản vệ và những tín hiệu của phản ứng này thu được từ nghiên cứu, chúng tôi xin bàn luận trong các phần dưới đây:

4.1. Đặc điểm báo cáo phản vệ ghi nhận từ hệ thống báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2017-2021

➢ Số lượng, tỷ lệ và xu hướng ghi nhận báo cáo phản vệ trong giai đoạn 2017-2021

Báo cáo phản vệ được ghi nhận trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam luôn chiếm một tỷ lệ lớn (trung bình 14,8% trên tổng số báo cáo ADR giai đoạn 2017-2021). Số lượng báo cáo phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam có xu hướng tăng dần qua các năm từ năm 2017 đến năm 2019 (1356 báo cáo năm 2017 lên 1827 báo cáo năm 2018, 2207 báo cáo năm 2019). Tỷ lệ phản vệ trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Trương Thị Mẫn trong

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

giai đoạn 2010-2019 (13,7%) và cao hơn kết quả trong nghiên cứu của Lê Thị Thùy Linh trong giai đoạn 2010-2014 (10,5%) [11], [12]. Như vậy, khi so sánh với các nghiên cứu trước đó đã được tiến hành trên cùng cơ sở dữ liệu, tỷ lệ báo cáo liên quan đến phản vệ duy trì ổn định theo thời gian (dao động trong khoảng 10-15%). Kết quả đã cho thấy tác động của Thông tư 51/2017/TT-BYT trong nâng cao nhận thức của cán bộ y tế về việc phát hiện phản vệ và báo cáo những phản ứng nghiêm trọng này tới Trung tâm DI & ADR Quốc Gia.

Tuy nhiên, đến năm 2020, số lượng báo cáo phản vệ có xu hướng giảm so với năm 2019 (2100 báo cáo) và giảm mạnh hơn vào năm 2021 (1641 báo cáo). Trong đại dịch Covid-19, sau làn sóng thứ hai (tháng 7/2020), số lượng báo cáo phản vệ ghi nhận có xu hướng giảm (trung bình 5 báo cáo/tháng) có ý nghĩa thống kê (-4,51 [-8,67; -0,35]) so với trước làn sóng thứ hai và sự giảm này tương ứng với sự giảm của báo cáo ADR nói chung trong giai đoạn này. Báo cáo phản vệ trong giai đoạn này có xu hướng giảm có thể là do tác động của đại dịch Covid-19 đến đời sống xã hội nói chung và hoạt động y tế nói riêng. Đặc biệt, làn sóng Covid-19 thứ hai là thời điểm mà dịch bệnh bắt đầu tấn công vào các cơ sở y tế và công tác cách ly để phòng dịch được đẩy mạnh hơn so với làn sóng dịch thứ nhất, điều này gây khó khăn cho hoạt động khám, chữa bệnh cũng như hoạt động giám sát và báo cáo ADR.

- **Đặc điểm về đơn vị và người báo cáo**

Phản vệ xảy ra ở mọi tuyến bệnh viện từ trung ương đến các tuyến địa phương. Trong số các đơn vị tham gia báo cáo phản vệ, các bệnh viện thuộc khối công lập vẫn là lực lượng tham gia báo cáo chủ yếu (92,1%), còn các cơ sở khám chữa bệnh ngoài công lập chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ (7,9%). Sự chênh lệch này có thể bắt nguồn từ quy mô và số lượng của các bệnh viện công lập trên cả nước lớn hơn nhiều so với cơ sở tư nhân và chi phí khám chữa bệnh ở các bệnh viện công lập cũng thấp hơn đáng kể nên bệnh nhân sẽ tới các bệnh viện công để khám và điều trị nhiều hơn bệnh viện tư. Trong khối công lập, đơn vị tham gia báo cáo nhiều nhất là các bệnh viện tuyến tỉnh/thành phố (42,5%) trong khi bệnh viện tuyến Trung ương chỉ chiếm tỷ lệ khiêm tốn (12,4%). Điều này có thể do sự giới hạn của bảo hiểm y tế theo tuyến nên số lượng bệnh nhân đến khám ở bệnh viện trung ương sẽ ít hơn các tuyến dưới, vì vậy dẫn đến báo cáo ADR của bệnh viện tuyến trung ương có số lượng ít hơn báo cáo ADR ở tuyến tỉnh, thành phố.

Nghiên cứu cũng cho thấy có sự tham gia của tất cả các cán bộ y tế trong công tác báo cáo phản vệ, bao gồm: dược sĩ, bác sĩ, điều dưỡng và các cán bộ y tế khác (nữ hộ sinh, kĩ thuật viên …). Trong đó, dược sỹ là đối tượng báo cáo phản vệ nhiều nhất với 3965 báo cáo (43,4%), đứng ở vị trí thứ hai là bác sỹ với 2759 báo cáo (30,2%) và 1769 báo cáo được báo cáo bởi điều dưỡng (19,4%). Trong Nghị định 131/2020/NĐ-CP: "Nghị định Quy định về tổ chức, hoạt động dược lâm sàng của cơ sở khám bệnh, chữa

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

bệnh", Bộ Y tế đã quy định dược sĩ lâm sàng là cán bộ đầu mối trong công tác theo dõi, giám sát và báo cáo phản ứng có hại của thuốc [4]. Cùng với sự phát triển của hoạt động Dược lâm sàng theo thời gian tại các cơ sở khám chữa bệnh, dược sỹ vẫn là đối tượng báo cáo ADR chính, tham gia tích cực và ngày càng đóng góp nhiều hơn vào hệ thống báo cáo tự nguyện, đặc biệt là những phản ứng nghiêm trọng, đặc thù trên lâm sàng như phản vệ. Ngoài ra, sự khác biệt về tỷ lệ cán bộ y tế báo cáo còn có thể do sự khác nhau của phương pháp xác định ADR. Nghiên cứu của W. Srisuriyachanchai (2022) cho thấy phương pháp xác định ADR nghiêm trọng của các cán bộ y tế khác nhau có sự khác nhau. Dược sĩ thường sử dụng các báo cáo từ bệnh nhân để xác định ADR trong khi đó, các bác sĩ và điều dưỡng thường quan sát các triệu chứng bất thường sau khi dùng thuốc để phát hiện ADR vì họ là người trực tiếp thăm khám hoặc chăm sóc bệnh nhân nên có nhiều khả năng quan sát trực tiếp các triệu chứng trên bệnh nhân hơn dược sĩ [102].

- **Đặc điểm của bệnh nhân**

Kết quả nghiên cứu cho thấy phản vệ có thể gặp ở mọi giới tính, lứa tuổi, bao gồm các nhóm đặc biệt như trẻ nhỏ và người cao tuổi. Các bệnh nhân gặp phản vệ có độ tuổi trung bình là 41,4 ± 24,0 (năm). Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt lớn, lần lượt là 53,2% và 46,0%. Các kết quả này đều tương đồng với kết quả của các nghiên cứu về tín hiệu phản vệ trước đó được tiến hành trên cùng cơ sở dữ liệu [11], [12], [37].

Về tiền sử dị ứng của bệnh nhân, nghiên cứu ghi nhận 8048 báo cáo có khai thác thông tin về tiền sử dị ứng (88,1%), đáng chú ý, có 113 bệnh nhân (1,2%) có tiền sử dị ứng với chính thuốc gây phản vệ và 165 bệnh nhân dị ứng với thuốc cùng nhóm dược lý với thuốc gây phản vệ (1,8%). Bên cạnh đó, 1083 báo cáo không khai thác thông tin về tiền sử dị ứng (11,9%), điều này cho thấy một hạn chế khi nghiên cứu trên hệ thống báo cáo tự nguyện là không thể thu thập đầy đủ được thông tin của bệnh nhân khi hồi cứu dữ liệu. Việc khai thác tiền sử của bệnh nhân đóng vai trò rất quan trọng, giúp sàng lọc những bệnh nhân có nguy cơ mắc phản vệ cao trước khi sử dụng thuốc và điều này đã được đề cập trong nhiều hướng dẫn điều trị của các hiệp hội, tổ chức chuyên môn, tuy nhiên, một bộ phận cán bộ y tế chưa chú trọng hoạt động này. Vì vậy, để dự phòng phản ứng phản vệ, cán bộ y tế cần khai thác triệt để tiền sử dị ứng của bệnh nhân và lưu lại những thông tin này trong bệnh án hoặc sổ khám bệnh.

- **Đặc điểm của phản ứng phản vệ**

Trong nghiên cứu này, 46,2% trường hợp xảy ra phản vệ trong vòng 10 – 60 phút sau khi dùng thuốc và 43,5% trường hợp phản vệ xảy ra trong vòng 10 phút sau khi dùng thuốc. Do có thời gian khởi phát nhanh, việc chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời các trường hợp phản vệ sẽ quyết định rất nhiều đến kết cục lâm sàng của bệnh nhân. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ, phản vệ sẽ được xác định khi bệnh nhân có biểu hiện đặc trưng trên 2 trong 4 hệ cơ quan tuần

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

hoàn, tiêu hoá, hô hấp và da/niêm mạc [63]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, biểu hiện trên tuần hoàn xảy ra nhiều nhất (75,3%) sau đó đến biểu hiện trên hô hấp (70,9%) và trên da/niêm mạc (59,7%), biểu hiện trên tiêu hóa ít gặp hơn (23,7%). Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại Ấn Độ với 98,2% trường hợp có biểu hiện trên tuần hoàn, 81,5% trên hô hấp, 72,2% trên da [84]. Trên thực tế, vẫn có những cán bộ y tế quan niệm rằng chỉ khi xuất hiện triệu chứng trên da thì mới chẩn đoán là phản vệ. Tuy nhiên, dấu hiệu trên da không phải lúc nào cũng xuất hiện và có thể gây nhầm lẫn, cụ thể như phản vệ xảy ra trong quá trình phẫu thuật, khi da bệnh nhân được che bằng vải phẫu thuật và rất khó có thể xác định được biểu hiện trên da [62]. Từ đó dẫn đến việc không thể chẩn đoán phán vệ sớm, xử trí không kịp thời và đặc biệt là báo cáo ADR không đầy đủ.

- **Đặc điểm của thuốc nghi ngờ gây phản vệ**

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phản vệ có thể xảy ra với bất kỳ thuốc nào, tuy nhiên có những nhóm thuốc có tần suất cao đáng chú ý, bao gồm: kháng sinh nhóm cephalosporin và carbapenem (48,3%), kháng sinh nhóm penicilin (9,7%), thuốc cản quang (6,5%), NSAIDs (5,6%), kháng sinh nhóm quinolon (5,1%), chế phẩm máu và dịch truyền (3,8%), thuốc gây mê và gây tê (4,1%), thuốc chống ung thư và tác nhân điều hòa miễn dịch (4,1%), thuốc giảm đau (3,0%). Các nhóm dược lý trên cũng được ghi nhận là những nhóm nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất trong nghiên cứu của Trương Thị Mẫn [12]. Đáng chú ý, trong giai đoạn nghiên cứu của chúng tôi, nhóm vaccin xếp thứ 16 trong danh sách các nhóm dược lý gây phản vệ nhiều nhất (2,6%), đây là nhóm ít khi xuất hiện trong các nghiên cứu trước đây. Điều này có thể là do sự xuất hiện và gia tăng nhanh chóng của các báo cáo phản vệ liên quan đến vaccin ngừa Covid-19 trong năm 2021, từ đó dẫn đến sự gia tăng tỷ lệ phản vệ của cả nhóm vaccin nói chung. Đây là một ví dụ điển hình cho thấy tỷ lệ phản vệ của từng thuốc có thể chịu ảnh hưởng từ tình hình tiêu thụ và nhu cầu sử dụng thuốc thực tế trên lâm sàng.

Kháng sinh là nguyên nhân gây phản vệ nhiều nhất trong các báo cáo phản vệ. Trong đó, nhóm cephalosporin và carbapenem chiếm tỷ lệ cao hơn (48,3%) và nhóm penicillin (9,7%). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Ấn Độ (giai đoạn 1998-2013) và nghiên cứu của Italia (giai đoạn 1990-2003), kháng sinh penicillin được ghi nhận là thuốc có tỷ lệ phản vệ cao nhất [56], [84]. Nguyên nhân có thể là do thói quen sử dụng kháng sinh đến nay đã thay đổi, nhóm cephalosporin được dùng phổ biến hơn đối với tình trạng nhiễm khuẩn nặng. Thêm vào đó, hiệu lực của penicilin có xu hướng giảm đi do tình trạng đề kháng kháng sinh trong cộng đồng và có khả năng gây phản vệ cao hơn, vì vậy, ít được cán bộ y tế lựa chọn sử dụng trong điều trị tại các cơ sở khám chữa bệnh. Nghiên cứu cũng cho thấy 3 thuốc có tần suất gây phản vệ cao nhất là cefotaxim (13,0%), ceftriaxon (9,6%), ceftazidim (5,6%) đều thuộc nhóm cephalosporin. Kết quả này cũng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

tương đồng với kết quả nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của những giai đoạn trước như nghiên cứu của Đặng Bích Việt (2010-2015), Nguyễn Khắc Dũng (2010-2016), Trương Thị Mẫn (2010-2019) [12], [17], [74]. Như vậy, trong vòng 12 năm (2010-2021), kháng sinh cephalosporin vẫn là nhóm thuốc có số lượng báo cáo phản vệ nhiều nhất tại Việt Nam.

Tại Việt Nam, NSAIDs là nhóm thuốc được sử dụng tương đối phổ biến sau kháng sinh và chúng tôi ghi nhận được 5,6% báo cáo phản vệ có thuốc nghi ngờ là NSAIDs. Hoạt chất nằm trong danh sách 10 hoạt chất được báo cáo phản vệ nhiều nhất là diclofenac (2,3%). Con số này tương đối thấp so với các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu trên dữ liệu Cảnh giác Dược ở Italia với tỷ lệ 14,0% và nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu FAERS của Hoa Kỳ với 8,83% [56], [87].

Nhóm thuốc tiếp theo có số lượng báo cáo phản vệ cao thứ 3 trong các nhóm nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất là thuốc cản quang (6,5%). Thuốc cản quang, đặc biệt là những thuốc cản quang chứa iod là nguyên nhân gây phản vệ được nhắc đến nhiều trong các nghiên cứu, trong đó, dữ liệu ghi nhận 4 thuốc cản quang chứa iod trong các báo cáo phản vệ gồm: iobitridol chiếm tỷ lệ cao nhất (47,5%), sau đó là iohexol, iopromid, iopamidol. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tại Hàn Quốc, trong đó iobitridol là có tỷ lệ gây ra phản vệ cao nhất so với các thuốc cản quang iod khác [69].

Thuốc gây tê, gây mê cũng là nhóm thuốc được báo cáo nhiều với 4,1% báo cáo phản vệ, trong đó, số lượng báo cáo ghi nhận nhiều nhất của lidocain (167 báo cáo) và propofol (63 báo cáo). Theo nghiên cứu của Linsey E. Christie (2014), phản vệ với thuốc tê là phản ứng ít gặp, nhưng nhiều khả năng xảy ra với thuốc tê có cấu trúc este (hiện tại rất ít dùng như procain, benzocain …) hơn là amid (lidocain, bupivacain ...). Ngoài ra, một số tá dược có trong thuốc tê như methylparaben hoặc metabisulfit cũng được báo cáo là nguyên nhân gây sốc phản vệ trong một số trường hợp [58]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, cần tránh nhầm lẫn giữa phản vệ với ngộ độc thuốc gây tê vì điều này có thể ảnh hưởng đến quá trình xử trí bệnh nhân. Thông tư số 51/2017/TT-BYT cũng nêu rõ cần chú ý khai thác kỹ tiền sử dị ứng trước khi tiến hành gây mê, gây tê phẫu thuật. Nếu xảy ra phản ứng, cần điều trị cấp cứu bằng thuốc kháng độc (nhũ dịch lipid) kết hợp với adrenalin vì không thể xác định được ngay cơ chế phản ứng là nguyên nhân ngộ độc hay dị ứng [7].

Một nhóm thuốc khác cũng thường gặp trong các nghiên cứu phản vệ là thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch. Đây cũng là nhóm thuốc xếp thứ 6 trong các nhóm dược lý có tỷ lệ báo cáo phản vệ nhiều nhất trong nghiên cứu với 377 báo cáo (4,1%). Kết quả này thấp hơn kết quả trong nghiên cứu hồi cứu tại Bắc Kinh, Trung Quốc năm 2004-2014 (10,3%) [108]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra thuốc có tần suất phản vệ cao nhất thuốc nhóm các chất điều trị ung thư chứa platin (oxaliplatin, carboplatin,

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

cisplatin) chiếm 42,7% báo cáo phản vệ, trong đó oxaliplatin là thuốc chủ yếu (chiếm 23,7% tổng số báo cáo có thuốc điều trị ung thư). Nguyên nhân của tỷ lệ gặp phản vệ cao với các thuốc điều trị ung thư là do sự thay đổi mô hình bệnh tật của Việt Nam trong những năm gần (gia tăng tỷ lệ các bệnh không lây nhiễm như tăng huyết áp, đái tháo đường, ung thư …) đây dẫn tới việc gia tăng sử dụng nhóm thuốc này trong các cơ sở khám chữa bệnh.

Các vaccin Covid-19 là thuốc gây phản vệ mới xuất hiện trong giai đoạn nghiên cứu của chúng tôi. Với 158 báo cáo phản vệ liên quan đến các vaccin Covid-19, đây là các thuốc xếp thứ 16 trong danh sách các hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất trong nghiên cứu (1,7%). Nghiên cứu của Nguyễn Thành Tấn tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Cần Thơ (2023) đã ghi nhận tỷ lệ có phản ứng phụ sau tiêm vaccin Covid-19 là 76,4%, trong đó các trường hợp ngứa, dị ứng cũng chiếm khoảng 2% [13]. Theo nghiên cứu của Helena (2022), trong cơ sở dữ liệu của EudraVigilance và VAERS, vaccin Covid-19 xếp thứ 5 về tỷ lệ sốc phản vệ trong các vaccin, sau vaccin dại, vaccin viêm não virus, vaccin sởi-quai bị-rubella-thủy đậu và vaccin papillomavirus [28]. Tỷ lệ phản vệ do vaccin Covid-19 ghi nhận trong cơ sở dữ liệu của EudraVigilance và VAERS rất hiếm gặp (trung bình được ước tính là 8,96 trường hợp/triệu liều) và tỷ lệ phản vệ sau khi tiêm vaccin Covid-19 thay đổi đáng kể theo từng loại vaccin [26]. Như vậy, trong giai đoạn này, phản vệ của vaccin Covid-19 nổi lên như một tín hiệu ở Việt Nam và trên thế giới và yêu cầu cấp thiết là phải theo dõi, giám sát chặt chẽ bệnh nhân ngay sau khi tiêm vaccin để kịp thời phát hiện và xử trí những phản ứng quá mẫn.

- **Đặc điểm về đường dùng thuốc nghi ngờ gây phản vệ**

Nghiên cứu ghi nhận phản vệ có thể xảy ra ở mọi đường dùng thuốc. Các đường dùng thuốc gây phản vệ phổ biến là đường tiêm/truyền tĩnh mạch (78,7%), đường uống (13,9%), đường tiêm bắp (9,5%). Phản vệ còn có thể gặp khi sử dụng thuốc qua đường tiêm dưới da (0,8%), gây tê tủy sống (0,5%), dùng thuốc qua đường hô hấp (0,2%) ... Ngoài ra, bệnh nhân không chỉ gặp phản vệ khi sử dụng thuốc qua đường toàn thân mà còn xuất hiện ngay khi thử test dị ứng (0,3%) hoặc dùng tại chỗ (0,5%). Bên cạnh đó, khi rà soát cơ sở dữ liệu, chúng tôi ghi nhận có một số đường dùng là đặc thù của một nhóm thuốc, như đường tiêm động mạch của thuốc cản quang chứa iod (0,2%) và đường gây tê tủy sống của thuốc gây tê toàn thân (0,5%). Do đó, trong quá trình dùng thuốc cho bệnh nhân, luôn tiềm ẩn nguy cơ phản vệ với mọi đường dùng thuốc và ở mọi khoa phòng trong bệnh viện. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, cán bộ y tế luôn phải cảnh giác và sẵn sàng xử trí phản vệ cũng như có biện pháp dự phòng nhằm giảm thiểu tối đa nguy cơ cho bệnh nhân.

- **Đặc điểm về xử trí phản vệ**

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bên cạnh việc dự phòng thì xử trí phản vệ nhanh chóng, hợp lý cũng rất quan trọng, từ đó giúp giảm thiểu nguy cơ tai biến và tử vong. Nghiên cứu đã ghi nhận được 76,3% trường hợp sử dụng adrenalin, 73,2% dùng corticoid, 43,7% dùng liệu pháp oxy, 51,6% dùng thuốc kháng histamin H_1. Trong nghiên cứu của Trương Thị Mẫn, các trường hợp phản vệ được xử trí nhiều nhất bằng corticoid (72,7%), sau đó là adrenalin (68,2%), kháng histamin được xử trí trong 45,7% báo cáo [12]. Còn trong nghiên cứu của Lê Thị Thùy Linh, biện pháp xử trí có tỷ lệ cao nhất là corticoid (65%), adrenalin (59%) đứng thứ hai, sau đó là thuốc kháng histamin H_1 (35%) [12]. Như vậy, khác với các nghiên cứu về phản vệ trước đó trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR, nghiên cứu này đã cho thấy adrenalin thực sự đã trở thành biện pháp xử trí phản vệ đầu tay với tỷ lệ báo cáo được xử trí bằng adrenalin là cao nhất.

Theo Thông tư 51/2017/TT-BYT và các hướng dẫn hiện hành xử trí phản vệ trên thế giới, adrenalin là thuốc thiết yếu, quan trọng hàng đầu giúp cứu sống người bệnh và phải được tiêm bắp ngay khi chẩn đoán phản vệ từ độ II trở lên. Adrenalin được coi là thuốc đầu tay duy nhất và không có chống chỉ định tuyệt đối trong phản vệ [29], [71]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 76,3% bệnh nhân được xử trí bằng adrenalin. Tuy nhiên, trên thực tế, tỷ lệ bệnh nhân được xử trí bằng adrenalin của chúng tôi có thể cao hơn do còn có 5,6% báo cáo chỉ đề cập biện pháp xử trí "theo phác đồ phản vệ của Bộ Y tế" mà không rõ thuốc và chi tiết về cách xử trí. Một nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược tại Pháp cho thấy chỉ có 57,9% trường hợp phản vệ được sử dụng adrenalin [49]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu tổng kết dữ liệu tại bệnh viện khác cũng cho thấy tỷ lệ sử dụng adrenalin xử trí các trường hợp phản vệ khá thấp, 8% các trường hợp tại khoa Cấp cứu trong một nghiên cứu khác tại Hoa Kỳ và 13% bệnh nhân được điều trị tại các trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng ở Úc [24], [54]. Điều này cho thấy mặc dù đã được khuyến cáo là biện pháp đầu tay trong tất cả các hướng dẫn điều trị, adrenalin vẫn không được sử dụng trong nhiều trường hợp phản vệ. Nguyên nhân có thể do cán bộ y tế chưa nhận diện được các trường hợp phản vệ từ những dấu hiệu đầu tiên, từ đó dẫn đến xử trí không kịp thời và đúng cách. Như vậy, việc tập huấn định kỳ nhằm giúp nắm vững kiến thức về phát hiện, xử trí phản vệ vẫn luôn cần được chú trọng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, adrenalin được sử dụng chủ yếu bằng đường tiêm bắp (63,1%), đường tiêm/truyền tĩnh mạch (21,0%). Tỷ lệ sử dụng adrenalin tiêm bắp ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của Trương Thị Mẫn (30,8%) và Lê Thị Thùy Linh (24,2%) [11], [12]. Sự khác biệt về tỷ lệ adrenalin được sử dụng bằng đường tiêm bắp qua các giai đoạn có thể là do trong nghiên cứu của Lê Thị Thùy Linh và một giai đoạn nghiên cứu của Trương Thị Mẫn, Thông tư 08/1999/TT-BYT vẫn còn hiệu lực và thực hành lâm sàng trước đó vẫn được thực hiện theo Thông tư này. Cụ thể,

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Thông tư 08/1999/TT-BYT khuyến cáo dùng adrenalin qua đường tiêm dưới da, trong khi Thông tư 51/2017/TT-BYT đã có sự cập nhật hơn về khuyến cáo đường dùng của adrenalin là tiêm bắp. Nghiên cứu của Trương Thị Mẫn đã chỉ rõ xu hướng tăng sử dụng adrenalin qua đường tiêm bắp và giảm tỷ lệ sử dụng đường tiêm dưới da ngay sau khi Thông tư 51/2017/TT-BYT được ban hành 2 năm [12]. Thêm vào đó, đã có nhiều nghiên cứu khẳng định hiệu quả của adrenalin sử dụng đường tiêm bắp so với các đường tiêm khác về thời gian đạt đỉnh của thuốc và nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương [86], [94]. Về kết quả xử trí phản vệ, nghiên cứu ghi nhận 90 trường hợp tử vong (trong đó có 81 trường hợp tử vong được đánh giá do ADR), chiếm 1,0% tổng số báo cáo phản vệ, thấp hơn so với nghiên cứu tương tự ở giai đoạn 2010-2019 (1,6%) [12]. Kết quả phần nào cho thấy tác động tích cực và lâu dài của Thông tư 51/2017/TT-BYT trong nâng cao nhận thức của cán bộ y tế trong công tác xử trí và cấp cứu phản vệ.

4.2. Tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam

- **Các tín hiệu thuốc mới xuất hiện trong giai đoạn 2020-2021**

Trong giai đoạn 2020-2021, nghiên cứu ghi nhận thêm tín hiệu phản vệ của một số thuốc mới mà giai đoạn trước đã được khảo sát (2017-2019) nhưng chưa hình thành tín hiệu, bao gồm 11 thuốc thuộc 7 nhóm dược lý: thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa (omeprazol, famotidin), thuốc chống co thắt (buscopolamin, phloroglucinol), thuốc chống thiếu máu (sắt dextran), thuốc tim mạch (glyceryl trinitrat), kháng sinh cephalosporin (cefamandol), kháng sinh aminoglycosid (neltimicin), NSAIDs (acid mefenamic), vaccin (vaccin Covid-19 Pfizer/BioNtech, vaccin Covid-19 Moderna).

2 hoạt chất thuộc nhóm các thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa là omeprazol hình thành tín hiệu phản vệ từ năm 2020 và famotidin hình thành tín hiệu phản vệ từ năm 2021. Phần lớn omeprazol và famotidin nghi ngờ gây phản vệ được sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch (16/26 báo cáo với omeprazol và 8/11 báo cáo với famotidin). Theo Dược thư Quốc gia Việt Nam và tờ thông tin sản phẩm của omeprazol và famotidin, chế phẩm đường tiêm tĩnh mạch được chỉ định trong các trường hợp nhất định như không dung nạp đường uống hoặc xuất huyết tiêu hóa nặng hoặc dự phòng loét do stress ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật hoặc điều trị tại các khoa Hồi sức tích cực [6], [110]. Do đó, cần sử dụng omeprazol và famotidin đúng theo chỉ định, hạn chế lạm dụng đường tiêm tĩnh mạch để giảm thiểu nguy cơ gặp phản vệ. Hơn nữa, khi rà soát cơ sở dữ liệu, chúng tôi nhận thấy trong các báo cáo phản vệ liên quan đến 2 thuốc này còn bao gồm cả những thuốc nghi ngờ khác như kháng sinh, thuốc gây tê hoặc thuốc giảm đau, chống co thắt, … nên có thể không xác định chính xác thuốc nào là nguyên nhân gây phản vệ.

Thuốc chống co thắt cơ trơn cũng là nhóm thuốc có 2 hoạt chất hình thành tín hiệu phản vệ mới là butylscopolamin (1,72 [1,18-2,51]) và phloroglucinol (2,62 [1,14-6,03]).

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Số lượng báo cáo phản vệ ghi nhận trong nghiên cứu với butylscopolamin và phloroglucinol trong cơ sở dữ liệu lần lượt là 35 và 8 báo cáo và chủ yếu các chế phẩm được sử dụng bằng đường tiêm bắp hoặc đường tiêm tĩnh mạch. Đây là những thuốc dùng để điều triệu chứng trong các cơn đau cấp tính, tuy nghiên, một nghiên cứu RCT (2020) đã cho kết quả liệu pháp placebo không thua kém butylscopolamin truyền tĩnh mạch liên tục trong giảm đau trên bệnh nhân bị đau quặn không đáp ứng với NSAIDs và butylscopolamin không có vai trò trong điều trị cơn đau [90]. Một nghiên cứu tại Nhật Bản đã ghi nhận nhóm thuốc chống co thắt xếp thứ 7 trong danh sách các thuốc gây sốc phản vệ dẫn đến tử vong, trong đó buscopolamin chiếm 47,1% các thuốc thuộc nhóm này [95]. Ngoài ra, năm 2017, MHRA cũng đã ghi nhận 9 báo cáo tử vong liên quan đến thuốc tiêm butylscopolamin, trong đó hầu hết các trường hợp tử vong được báo cáo có biểu hiện nhồi máu cơ tim cấp hoặc ngừng tim và đưa ra cảnh báo về nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên bệnh nhân đã có bệnh lý nền về tim mạch [67]. Vì vậy, khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân cần khai thác kĩ tiền sử về bệnh lý mắc kèm của bệnh nhân, cân nhắc kĩ lợi ích – nguy cơ trước khi sử dụng các thuốc này, luôn giám sát chặt chẽ tình trạng bệnh nhân và đảm bảo sẵn có đội ngũ nhân viên y tế và các phương tiện hồi sức để xử trí phản vệ.

Trong giai đoạn này, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận sự xuất hiện phản vệ của chế phẩm sắt dextran (ROR=2,95 [1,26-6,89]), với 8 báo cáo liên quan đến phản vệ. Các chế phẩm sắt sử dụng qua đường tĩnh mạch nói chung và sắt dextran nói riêng đã được Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu (EMA) cảnh báo về nguy cơ gặp các phản ứng quá mẫn/phản vệ mặc dù trước đó bệnh nhân dung nạp thuốc tốt và không gặp bất kỳ phản ứng nào [38]. Một nghiên cứu hồi cứu trên 688183 bệnh nhân sử dụng các chế phẩm sắt đường tiêm tĩnh mạch ghi nhận nguy cơ xảy ra phản vệ ở lần tiêm đầu tiên là 68/100000 người sử dụng sắt dextran [27]. Bên cạnh đó, ngày 08/08/2013, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã ban hành công văn số 12886/QLD-TT cập nhật thông tin liên quan đến tính an toàn của các chế phẩm sắt đường tiêm tĩnh mạch, trong đó nhấn mạnh thuốc này có thể gây ra các phản ứng dị ứng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng [14]. Vì vậy, để giảm thiểu phản ứng có hại liên quan tới chế phẩm sắt tĩnh mạch, chỉ sử dụng cho bệnh nhân khi đường uống không đem lại hiệu quả điều trị mong muốn, thận trọng với bất kỳ liều nào của các chế phẩm này và theo dõi bệnh nhân sau khi tiêm thuốc ít nhất 30 phút để có thể xử trí kịp thời. Đồng thời, nguy cơ phản ứng dị ứng này cũng phải được xem xét thận trọng trên đối tượng phụ nữ có thai do những tác dụng có hại đối với người mẹ và thai nhi [14].

Trong giai đoạn này, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thêm tín hiệu của 2 kháng sinh là cefamandol (ROR=1,74 [1,27-2,38]) và netilmicin (ROR=1,73 [1,17-2,57]). Số lượng báo cáo phản vệ ghi nhận trong nghiên cứu với cefamandol và netilmicin trong

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

cơ sở dữ liệu lần lượt là 51 và 9 báo cáo. Kết quả nghiên cứu cho thấy cefamandol được sử dụng nhiều bắt đầu từ năm 2019 và tất cả các báo cáo liên quan đến cefamandol đều được sử dụng qua đường tĩnh mạch, còn các báo cảo phản vệ của netilmicin chỉ ghi nhận trong 2 năm 2018 và 2019. Theo phân loại AwaRe, cefamandol và neltimicin thuộc nhóm "Watch", là những kháng sinh có nguy cơ kháng thuốc cao và được khuyến cáo lựa chọn điều trị hàng đầu hoặc hàng hai nhưng chỉ định rất hạn chế và ưu tiên xem xét đưa vào theo dõi, giám sát của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh cấp quốc gia và tại cơ sở điều trị [75]. Ngoài ra, theo Dược thư Quốc gia Việt Nam và tờ thông tin sản phẩm, cefamandol và neltimicin là những kháng sinh bị giới hạn chỉ định, không phải thuốc đầu tay điều trị bệnh và đặc biệt, neltimicin còn được khuyến cáo luôn sử dụng phối hợp cùng kháng sinh khác [6], [110]. Vì vậy, để hạn chế nguy cơ phản vệ, chỉ sử dụng cefamandol và neltimicin trong trường hợp cần thiết, phù hợp với chỉ định và cần giám sát kỹ ADR trong quá trình sử dụng thuốc.

Acid mefenamic là hoạt chất duy nhất của nhóm NSAIDs xuất hiện tín hiệu phản vệ (2,65 [1,21-5,83]) và tất cả các báo cáo đều ghi nhận acid mefenamic được sử dụng qua đường uống. Đây có thể không phải là thuốc được sử dụng phổ biến trên thực tế và số lượng báo cáo ghi nhận trong cơ sở dữ liệu cũng không nhiều (9 case và 20 non-case). Theo y văn, đã có một vài báo cáo ca đơn lẻ về các phản ứng quá mẫn trên bệnh nhân sử dụng acid mefenamic [20], [59], [105]. Tuy nhiên, dữ liệu về acid mefenamic hiện nay còn rất hạn chế, vì vậy, cần thu thập thêm nhiều dữ liệu an toàn về acid mefenamic, đồng thời sử dụng thận trọng và theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc trên lâm sàng.

Vaccin Covid-19 là các vaccin đặc biệt được cấp phép khẩn để đáp ứng nhu cầu trên toàn thế giới về phòng ngừa Covid-19. Vì vậy, cho đến lúc được đưa vào sử dụng rộng rãi, các chế phẩm vaccin Covid-19 vẫn chưa có đầy đủ bằng chứng về tính an toàn thông qua các thử nghiệm lâm sàng [28]. Tại Việt Nam, vaccin Covid-19 bắt đầu được đưa vào tiêm chủng mở rộng từ tháng 3/2021. Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận 158 báo cáo phản vệ liên quan đến vaccin Covid-19 (1,7%). Tuy không xuất hiện tín hiệu phản vệ của nhóm vaccin Covid-19 nói chung, tín hiệu được hình thành với 2 vaccin Covid-19 là vaccin Pfizer/BioNtech (1,79 [1,21-2,46]) và vaccin Moderna (3,59 [1,85-6,98]). Mặc dù có số lượng báo cáo phản vệ cao nhất trong các vaccin (91 báo cáo), vaccin AstraZeneca vẫn chưa hình thành tín hiệu phản vệ. Trong giai đoạn khảo sát của chúng tôi (năm 2021), AstraZeneca là vaccin được đưa vào tiêm chủng sớm nhất và nhiều nhất ở Việt Nam, điều này giúp lý giải các báo cáo ADR ghi nhận liên quan đến vaccin này cũng nhiều nhất. Phần lớn các báo cáo ADR liên quan đến loại vaccin này được cán bộ y tế mô tả cả những phản ứng tại chỗ hoặc các phản ứng quá mẫn nhẹ, điều đó làm tăng số lượng báo cáo ADR không liên quan đến phản vệ. Do đó, tín hiệu của vaccin AstraZeneca có thể không xuất hiện.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

➢ **Các nhóm thuốc có tín hiệu phản vệ duy trì theo thời gian**

Kháng sinh là nhóm thuốc có tín hiệu được hình thành từ những nghiên cứu trước đó và luôn có tín hiệu ổn định qua từng giai đoạn. 3 thuốc có tần suất gây phản vệ cao nhất nhóm kháng sinh đều thuộc nhóm cephalosporin: cefotaxim (13,0%), ceftriaxon (9,6%), ceftazidim (5,6%). Đây cũng là 3 thuốc hình thành tín hiệu phản vệ ngay từ năm 2010 và duy trì đến năm 2021. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của những giai đoạn trước như nghiên cứu của Đặng Bích Việt (2010-2015), Nguyễn Khắc Dũng (2010-2016), Trương Thị Mẫn (2010-2019) [12], [17], [74]. Ngoài ra, các kháng sinh β-lactam khác (cephalosporin và carbapenem) có sự hình thành tín hiệu gồm cefoperazon, cefoperazon/sulbactam, cefradin, cefalexin, cefazolin, ceftizoxim, cefepim, cefmetazol, cefoxitin, ceftezol, cefanamdol, imipenem/cilastatin và meropenem. Như vậy, trong 12 năm (2010-2021) kháng sinh cephalosporin vẫn là nhóm thuốc được ghi nhận số lượng báo cáo phản vệ nhiều nhất.

Với kháng sinh β-lactam họ penicilin, amoxicilin/sulbactam, ampicilin/sulbactam và penicilin V là 3 thuốc có hình thành tín hiệu ổn định qua các năm. Oxacilin và cloxacilin bắt đầu hình thành tín hiệu từ năm 2019 và piperacilin bắt đầu hình thành tín hiệu từ năm 2020 và tín hiệu ổn định đến năm 2021. Trong số các kháng sinh không phải nhóm β-lactam, có sự hình thành tín hiệu với amikacin và tobramycin (từ năm 2018) và lincomycin (tín hiệu không ổn định, chỉ xuất hiện năm 2018). Đối với nhóm quinolon, trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy hình thành tín hiệu với hoạt chất nào mặc dù đây cũng là một nhóm thuốc có tỷ lệ phản vệ nhất định (5,1%) và kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trương Thị Mẫn trong giai đoạn 2010-2019 [12].

NSAIDs là nhóm thuốc gây tỷ lệ phản vệ khá cao (5,6%), tuy nhiên, chúng tôi chỉ ghi nhận tín hiệu phản vệ của 1 thuốc duy nhất là acid mefenamic (ROR = 2,61 [1,19-5,74]. Trong nghiên cứu ở những giai đoạn trước đó của Lê Thị Thùy Linh và Trương Thị Mẫn trên cùng cơ sở dữ liệu, các thuốc thuộc nhóm NSAIDs không hình thành tín hiệu của thuốc nào [11], [12]. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu tại Italia, trong đó, nhóm NSAIDs hình thành tín hiệu với ROR = 1,27 [1,03-1,56] và riêng diclofenac hình thành tín hiệu với ROR = 3,23 [2,21-4,73] [56]. Sau khi rà soát cơ sở dữ liệu, chúng tôi nhận thấy rằng hầu hết các báo cáo ADR liên quan đến NSAIDs được báo cáo nhiều về các phản ứng dị ứng nhẹ/thoáng qua hoặc phản vệ độ 1, vì vậy, có thể dẫn đến việc không xuất hiện tín hiệu của NSAIDs trong giai đoạn nghiên cứu của chúng tôi.

Các thuốc cản quang, đặc biệt là các thuốc cản quang iod (iobitridol, iopromid, iohexol, iopamidol) đều hình thành tín hiệu phản vệ từ năm 2018 đến năm 2021. Ngoài ra, acid gadoteric cũng là thuốc xuất hiện tín hiệu vào năm 2017 nhưng đến năm 2020, tín hiệu với thuốc này không còn được hình thành. Giá trị ROR cao nhất của thuốc cản

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

quang ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là của iopamidol (4,23 [2,52-7,10]) và iobitridol (3,36 [2,89-3,90]) và kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trần Hoàng Hưng (2021) [10]. Trong khi đó, nghiên cứu của Lê Thị Thùy Linh ghi nhận tín hiệu phản vệ cao nhất của acid ioxitalamic (3,51 [2,18-5,66]) và iopromid (3,45 [2,14-5,57]). Có thể thấy, ở các giai đoạn sau này, không còn sự xuất hiện của acid ioxitalamic trong các báo cáo phản vệ. Điều này có thể lý giải do acid ioxitalamic đã được khuyến cáo trên thế giới và ở Việt Nam về nguy cơ xuất hiện các phản ứng ADR cấp tính do đặc tính ion hóa và có áp suất thẩm thấu cao nên gần đây, thuốc này không còn được sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh [16], [36].

Với nhóm thuốc gây tê, gây mê, tín hiệu phản vệ được hình thành với 5 thuốc: lidocain, propofol, bupivacin, fetanyl và etomidat, trong đó, etomidat là thuốc có tín hiệu cao nhất trong toàn bộ cơ sở dữ liệu (23,58 [2,64-211,01]), tuy nhiên khoảng tin cậy của etomidat khá rộng. Trong nghiên cứu tại Italia, tín hiệu phản vệ của nhóm thuốc này cũng được hình thành với ROR = 1,88 [1,36-2,16] [56]. Với việc ghi nhận tín hiệu phản vệ liên quan đến thuốc gây mê, gây tê, cần thiết phải có những biện pháp tích cực để nâng cao kiến thức và kỹ năng của cán bộ y tế trong việc nhận biết và xử trí phản vệ để giảm thiểu tối đa những tai biến có thể xảy ra trong quá trình phẫu thuật. Một nhóm thuốc khác cũng thường xuyên được sử dụng trong quá trình gây mê là thuốc giãn cơ và trong nghiên cứu này, 3 thuốc rocuronium, atracunium, suxamethonium đều hình tín hiệu từ năm 2017 và ổn định qua các năm. Tuy nhiên, quá trình gây tê, gây mê, thường phối hợp nhiều thuốc cùng một lúc bao gồm các thuốc gây mê, gây tê, các thuốc giãn cơ, kháng sinh dự phòng ... dẫn tới khó xác định chính xác nguyên nhân gây phản vệ, điều này có thể làm tăng số báo cáo phản vệ liên quan tới các thuốc này và ảnh hưởng tới sự hình thành tín hiệu phản vệ.

8 thuốc thuốc nhóm thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch hình thành tín hiệu phản vệ trong ít nhất 1 giai đoạn khi so sánh với cả cơ sở dữ liệu. Trong đó, asparaginase và infliximab là thuốc hình thành tín hiệu trong cả 5 năm. Oxaliplatin, carboplatin bắt đầu hình thành tín hiệu từ năm 2018 và paclitaxel, filgrastim xuất hiện tín hiệu từ năm 2019 đến năm 2021. Bên cạnh bản chất của thuốc có thể gây phản vệ đã được ghi nhận trong y văn, các văn bản pháp quy đã có tác động đáng kể trong việc hình thành và tăng cường tín hiệu phản vệ theo thời gian khi so sánh với nghiên cứu của Lê Thị Thùy Linh giai đoạn 2010-2014, chỉ ghi nhận sự hình thành tín hiệu phản vệ của 1 hoạt chất là oxaliplatin [66]. Ngoài ra, việc gia tăng tín hiệu của các thuốc này có thể là do sự gia tăng nhu cầu sử dụng các thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch trong điều trị.

Như vậy, hình ảnh phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam trong giai đoạn 2017-2021 vừa có sự tương đồng với hình ảnh của

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

thế giới, vừa có khác biệt do đặc điểm dịch tễ và thực trạng sử dụng thuốc ở Việt Nam. Bên cạnh những tín hiệu phản vệ của các nhóm thuốc điển hình đã xuất hiện nhiều trong y văn, nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận thêm những tín hiệu phản vệ mới. Trong các tín hiệu mới, một số thuốc đã được cảnh báo trên thế giới về nguy cơ gặp các phản ứng quá mẫn/phản vệ như buscopolamin, sắt dextran, các vaccin Covid-19 … Tuy nhiên, cũng có tín hiệu của một số thuốc được sử dụng tại Việt Nam mà ít được ghi nhận tại các quốc gia khác trên thế giới như cefamandol, neltimicin và acid mefenamic.

4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu tập trung mô tả đặc điểm báo cáo phản vệ ghi nhận trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam và phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ của các thuốc trong cơ sở dữ liệu với một số ưu điểm như sau:

Về phương pháp nghiên cứu:

+ Đây là nghiên cứu được hồi cứu trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh trên phạm vi cả nước, là nguồn dữ liệu cơ bản về an toàn thuốc, cung cấp khối lượng thông tin lớn của tất cả các thuốc đã và đang lưu hành trên thị trường Việt Nam.

+ Việc lựa chọn case được thực hiện dựa trên bộ tiêu chí của nghiên cứu thông qua tổng kết y văn, theo quy trình nghiên cứu và được thực hiện độc lập, sau đó, kết quả được thảo luận và thống nhất lại trong nhóm nghiên cứu.

+ Phương pháp phân tích tín hiệu bằng tỷ suất chênh ROR là một phương pháp phát hiện tín hiệu phổ biến trong các nghiên cứu về Cảnh giác Dược. Ưu điểm của phương pháp này là dễ áp dụng, dễ phiên giải và giúp loại bỏ sai số do hiện tượng báo cáo thiếu.

Về ý nghĩa thực tiễn: Nghiên cứu được thực hiện trên cơ sở dữ liệu 5 năm (2017-2021), trong bối cảnh các văn bản pháp quy liên quan đến phản vệ nói riêng và hoạt động giám sát ADR nói chung được ban hành như Thông tư 51/2017/TT-BYT "Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ" cùng với Quyết định 122/QĐ-BYT "Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược". Đồng thời, dưới tác động của đại dịch Covid-19, công tác báo cáo ADR cũng bị ảnh hưởng, từ đó dẫn tới sự thay đổi của hình ảnh phản vệ trong giai đoạn này. Nghiên cứu vừa ghi nhận những tín hiệu phản vệ điển hình của các nhóm thuốc đã xuất hiện nhiều trong y văn như kháng sinh, NSAIDs, thuốc cản quang, thuốc gây mê, gây tê …, vừa phát hiện những tín hiệu mới của 11 hoạt chất trong 7 nhóm dược lý như các vaccin Covid-19, buscopolamin, phloroglucinol, sắt dextran, omeprazol, famotidin, cefanmadol, neltimicin, acid mefenamic, glyceryl nitrat. Tín hiệu phản vệ ghi nhận tại Việt Nam trong điều kiện mới vừa có sự tương đồng với hình ảnh của thế giới, vừa có sự khác biệt do đặc điểm dịch tễ và thực trạng dùng thuốc của cán bộ y tế. Từ kết quả của nghiên cứu, chúng tôi hi vọng cung cấp thêm những thông tin

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

hữu ích về an toàn thuốc, góp phần thúc đẩy sử dụng thuốc hợp lý, tăng cường hoạt động giám sát ADR để giảm thiểu và dự phòng phản vệ trên lâm sàng.

Cùng với những kết quả ưu điểm trên, nghiên cứu cũng không tránh khỏi một số hạn chế như sau:

+ Nghiên cứu sử dụng hệ thống báo cáo ADR tự nguyện, nên cũng mang nhược điểm của hệ thống báo cáo ADR nói chung, đó là tình trạng "báo cáo thiếu".

+ Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên dữ liệu sử dụng thông tin đã được thu thập sẵn qua nhiều năm, vì vậy, khả năng tiếp cận và bổ sung các thông tin còn thiếu liên quan đến thuốc và bệnh nhân để đảm bảo tính đầy đủ và nhất quán của dữ liệu là không cao.

+ Phương pháp ROR phụ thuộc vào số lượng báo cáo trong cơ sở dữ liệu. Ngoài ra, phương pháp này không thể sử dụng khi mẫu số bằng 0, tuy nhiên nhược điểm này đã được khắc phục với việc so sánh tỷ suất chênh báo cáo của các thuốc so với toàn bộ cơ sở dữ liệu.

Mặc dù còn tồn tại nhiều hạn chế, nghiên cứu đã chứng minh hệ thống báo cáo tự nguyện vẫn khẳng định được vai trò trong thống kê phân tích và đánh giá hình thành tín hiệu liên quan đến ADR. Với dữ liệu báo cáo 5 năm liên tiếp (2017-2021), nghiên cứu đã phát hiện được những kết quả đáng chú ý về mối liên quan giữa thuốc và phản vệ - một trong những loại phản ứng nghiêm trọng và luôn chiếm tỷ lệ cao trong cơ sở dữ liệu về an toàn thuốc. Kết quả thu được cho thấy việc thu thập và phân tích thường xuyên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện là cần thiết để tạo cơ sở cho việc xác định nguy cơ, từ đó, thúc đẩy việc sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và tăng cường giám sát để giảm thiểu nguy cơ phản vệ do thuốc.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã mô tả đặc điểm của báo cáo phản vệ và phân tích sự hình thành tín hiệu phản vệ trên dữ liệu báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2017 – 2021, kết quả thu được như sau:

Về đặc điểm các báo cáo phản vệ ghi nhận từ dữ liệu báo cáo ADR:

+ Số lượng báo cáo phản vệ tăng trong giai đoạn 2017-2019 và có xu hướng giảm trong giai đoạn 2020-2021, tỷ lệ báo cáo phản vệ giữ ổn định quanh giá trị trung bình là 14,8%.

+ Các đơn vị báo cáo chủ yếu là các bệnh viện khối công lập (92,3%), dược sĩ là đối tượng báo cáo ADR nhiều nhất (43,4%)

+ 88,1% báo cáo được khai thác tiền sử dị ứng. Có 278 bệnh nhân (3%) có tiền sử dị ứng với thuốc nghi ngờ hoặc thuốc cùng nhóm với thuốc nghi ngờ.

+ Các biểu hiện chính về phản vệ phân loại theo hệ cơ quan gồm có hệ tuần hoàn (75,3%), hệ hô hấp (70,9%), da/niêm mạc (59,7%), hệ tiêu hóa (23,7%).

+ Các nhóm dược lý nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất gồm: kháng sinh cephalosporin và carbapenem (48,3% báo cáo phản vệ), kháng sinh penicillin (9,7%), thuốc cản quang (6,5%), NSAIDs (5,6%), kháng sinh quinolon (5,1%), thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch (4,1%), thuốc gây mê, gây tê (4,1%), chất thay thế máu và dịch truyền (3,8%), các thuốc kháng khuẩn khác (3,6%), thuốc giảm đau (3,0%) và vaccin (2,6%).

+ Cefotaxim, ceftriaxon và ceftazidim là 3 hoạt chất nghi ngờ gây phản vệ nhiều nhất trong cơ sở dữ liệu. Ngoài ra, các vaccin Covid-19 chiếm 1,7% tỷ lệ thuốc nghi ngờ gây phản vệ trong giai đoạn này

+ Adrenalin được xử trí trên 76,3% báo cáo, chủ yếu qua đường tiêm bắp (63,1%)

Về tín hiệu phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2017-2021:

+ Trong toàn bộ cơ sở dữ liệu, có 85 thuốc hình thành tín hiệu phản vệ trong ít nhất một giai đoạn.

+ Có sự hình thành và duy trì theo thời gian về tín hiệu phản vệ của một số nhóm thuốc được coi là tác nhân phổ biến của phản vệ trong y văn như kháng sinh, NSAIDs, thuốc cản quang, thuốc gây mê, gây tê, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch.

+ Ngoài ra, có sự hình thành tín hiệu mới của 11 hoạt chất thuộc 7 nhóm dược lý bao gồm: omeprazol, famotidin, phloroglucinol, butylscopolamin, sắt dextran, glyceryl trinitrat, cefamandol, netilmicin, acid mefenamic, vaccin Covid-19 Prizer/BioNtech, vaccin Covid-19 Moderna.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ĐỀ XUẤT

Với những kết quả thu được trong nghiên cứu này, chúng tôi xin đưa ra một số đề xuất như sau:

+ Tiếp tục theo dõi, ghi nhận định kì các tín hiệu liên quan đến phản vệ để có những tổng kết, khuyến cáo kịp thời cho các cơ sở khám chữa bênh và cơ quan quản lý.

+ Các cơ sở khám chữa bệnh cần tăng cường tập huấn, đào tạo, cập nhật cho cán bộ y tế những kiến thức liên quan đến phát hiện, xử trí và dự phòng phản vệ, đặc biệt là các thông tin cập nhật mới của Thông tư 51/2017/TT-BYT về việc sử dụng adrenalin cũng như xử trí phản vệ trong một số trường hợp đặc biệt. Hơn nữa, cần đặc biệt lưu ý đảm bảo khai thác kĩ tiền sử dị ứng của bệnh nhân trước khi sử dụng thuốc.

+ Các cơ sở khám chữa bệnh cần lưu ý trong quá trình sử dụng các thuốc được ghi nhận có nguy cơ cao gặp phản vệ như kháng sinh, NSAIDs, thuốc cản quang, thuốc gây mê, gây tê, thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch. Ngoài ra, các đơn vị điều trị cần xây dựng và ban hành các hướng dẫn trong thực hành lâm sàng để đảm bảo giảm thiểu nguy cơ phản vệ khi sử dụng các nhóm thuốc này.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Trần Thị Lan Anh (2017), *Nghiên cứu hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại một số bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh*, Luận văn thạc sĩ dược học, Trường đại học Dược Hà Nội, pp.
2. Bộ Y tế (2022), *Quyết định 29/QĐ-BYT: Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*, pp. 35.
3. Bộ Y tế (2021), *Quyết định 122/QĐ-BYT: Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược*, pp. 30.
4. Bộ Y tế (2020), *Nghị định 131/2020/NĐ-CP: Quy định về tổ chức, hoạt động dược lâm sàng của cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*, pp.
5. Bộ Y tế (2020), "Quyết định 1344/QĐ-BYT: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm đường hô hấp cấp do SAR-CoV-2 (Covid-19)", pp.
6. Bộ Y tế (2018), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội, pp.
7. Bộ Y tế (2017), *Thông tư 51/2017/TT-BYT: Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ*, pp.
8. Bộ Y tế (1999), *Thông tư 08/1999/TT-BYT: Hướng dẫn phòng và cấp cứu sốc phản vệ*, pp.
9. Nguyễn Văn Đoàn (2011), *Dị ứng thuốc*, Nhà xuất bản Y học, pp. 164.
10. Trần Hoàng Hưng (2021), *Phân tích tín hiệu phản vệ của thuốc cản quang chứa iod giai đoạn 2015-2019 tại Việt Nam*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, trường Đại học Dược Hà Nội, pp.
11. Lê Thị Thùy Linh (2015), *Đánh giá sự hình thành tín hiệu và cách xử trí các trường hợp phản vệ từ dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, trường Đại học Dược Hà Nội, pp.
12. Trương Thị Mẫn (2019), *Phân tích tác động của Thông tư 51/2017/TT-BYT tới đặc điểm và sự hình thành tín hiệu phản vệ liên quan đến thuốc từ cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam giai đoạn 2010-2019*, Luận văn thạc sĩ dược học, Đại học Dược Hà Nội, pp.
13. Nguyễn Thành Tấn, Võ Phạm Minh Thư (2023), "Đặc điểm lâm sàng phản ứng phụ xuất hiện 24 giờ sau tiêm mũi thứ nhất vắc xin phòng Covid-19 tại bệnh viện trường Đại học Y dược Cần Thơ ", *Tạp chí Y học Việt Nam*, pp.
14. Nguyễn Phương Thúy (2016), *Phản ứng dị ứng liên quan đến các thuốc chứa sắt sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch*, pp.
15. Trung tâm DI&ADR Quốc gia (2021), *Tài liệu hội nghị tổng kết công tác cảnh giác dược năm 2021*,pp.
16. Trung tâm DI&ADR Quốc gia (2014), *Thông tin về các chuỗi báo cáo ADR nghiêm trọng năm 2014*, pp.
17. Đặng Bích Việt (2017), Khảo sát đặc điểm các ca phản vệ với thuốc kháng sinh và phát hiện tín hiệu thuốc – phản vệ trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR giai đoạn 2010 – 2015, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ dược học, Trường Đại học y tế công cộng.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

18. A. Pereira Vega, J.L. Sánchez Ramos, et al. (2010), "Variability in the prevalence of premenstrual asthma", *European Respiratory Journal*, 35, pp. 980-986.
19. A.K. Wagner, S.B. Soumerai (2002), "Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research", *J Clin Pharm Ther*, 27(4), pp. 299-309.
20. Alessandra Handisurya, Katharina Barbara Moritz (2011), "Fixed drug eruption caused by mefenamic acid: a case series and diagnostic algorithms", *JDDG*, 9(5), pp. 374-378.
21. Aun Marcelo Vivolo, Blanca Miguel (2014), "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs are Major Causes of Drug-Induced Anaphylaxis", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(4), pp. 414-420.
22. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, *ASCIA Guidelines: Acute Management of Anaphylaxis*. 2021.
23. Australia Goverment Department of Heath and Aged Care (2022), *Preventive Health – Allergic diseases and anaphylaxis*, pp.
24. Banerji Aleena, Rudders Susan (2014), "Retrospective study of druginduced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-u", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(1), pp. 46-51.
25. Barbara Cardosoa, Teresa Moscoso (2022), "Economic burden of drug-induced anaphylaxis: what can we do better?", *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 22, pp. 234–241.
26. Boufidou Fotini, Hatziantoniou Sophia (2023), "Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data", *Vaccine*, 11(3), pp.
27. C. Wang, D.J. Graham (2015), "Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products", *JAMA*, 314(19), pp. 2062-2068.
28. C.M. Helena, A. Cleo (2022), "Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines", *Vaccine*, 40(2), pp. 180-186.
29. Cardonaa Victoria, Ansoteguib Ignacio J., et al. (2020), *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020*, pp.
30. Castells Mariana C. (2010), *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*, pp. 1-3, 107-9, 146-65, 171-75.
31. Chiu Tsu-Man, Chu Sung-Yu (2022), "Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media", *Biomedicines*, 10(5), pp. 1036.
32. D. Laroche, I. Aimone-Gastin (2019), "Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material.", *Radiology*, 209, pp.
33. D.A Hess, M.J Rieder (1997), "The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions", *Ann Pharmacother*, 31(11), pp. 1378-1387.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

34. E Eller, A Muraro, et al. (2018), "Assessing severity of anaphylaxis: a data-driven comparison of 23 instruments", *Clin Transl Allergy*, pp.
35. E.L. Stella (2017), "Management of Anaphylaxis", *Otolaryngol Clin North Am*, 50(6), pp. 1175-1184.
36. ESUR (2018), *ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0*, pp.
37. Eugene P. van Puijenbroek, Andrew Bate (2002), "A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 11, pp. 3-10.
38. European Medicines Agency (2013), *Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products*, pp.
39. F.E Simons (2008), "9. Anaphylaxis", *J Allergy Clin Immunol*, pp. 544–552.
40. Faillie Jean-Luc (2019), "Case, non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation", *Therapie*, 74, pp. 225—232.
41. Frederico S. Regateiro, Maria Luís Marques, et al. (2020), "Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors", *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(7), pp. 481–487.
42. G.A.B. Simon, F.S. Shelley (2013), "Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(5), pp. 1141-1149.
43. Galateanu Bianca, Ioana Alexandra (2023), "Allergy in Cancer Care: Antineoplastic Therapy-Induced Hypersensitivity Reactions", *Int. J. Mol. Sci*, 24(4), pp. 3886.
44. H. Meyboom R., C.G. Egbert Antoine (1997), "Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance", *Drug Saf*, 16(6), pp. 355-365.
45. H.A Sampson (2006), "Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium", *J Allergy Clin Immunol*, 117(2), pp. 391-397.
46. I. Ribeiro-Vaz, J Marques (2013), "Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority", *Eur J Clin Pharmacol*, 69(3), pp. 673-681.
47. Iwona Poziomkowska-Gęsicka (2020), "Clinical Manifestations and Causes of Anaphylaxis. Analysis of 382 Cases from the Anaphylaxis Registry in West Pomerania Province in Poland", *Int J Environ Res Public Health*, pp.
48. J.A. Ignacio, S.B. Mario (2016), "Current Trends in Prevalence and Mortality of Anaphylaxis", *Current Treatment Options in Allergy*, 3, pp. 205-211.
49. J.M. Renaudin (2013), "Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010", *Allergy*, 68(7), pp. 929-937.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

50. J.T. Paul, E.C. Dianne (2020), "Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 8(4), pp. 1169-1176.
51. J.Y. Roger, S.K. Matthew, et al. (2020), "Emerging Causes of Drug–Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis–Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, pp. pp.
52. Kim Min-Hye, Lee Suh-Young (2014), "Anaphylaxis to Iodinated Contrast Media: Clinical Characteristics Related with Development of Anaphylactic Shock", *PLoS One*, pp.
53. Kim Sang Yoon, Kim Min Hye (2018), "Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions", *Allergology International*, 67(1), pp. 96-102.
54. L. Grabenhenrich (2012), "Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study", *PLoS One*, 7(5), pp. 3577-3578.
55. L. Harmark, A.C. Van Grootheest (2008), "Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspective", *Eur J Clin Pharmacol*, 64, pp. 743-752.
56. L. Roberto, C. Anita, et al. (2005), "Drug-Induced Anaphylaxis: Case/Non-Case Study Based on an Italian Pharmacovigilance Database", *Drug Saf*, 28(6), pp. pp.
57. Liew Woei Kang, Williamson Elizabeth (2009), "Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(2), pp. 434-442.
58. Linsey E. Christie (2014), "Local anaesthetic systemic toxicity", *BJA Education*, 15(3), 136 – 142, pp.
59. M. Couto, C. Duarte (2010), "Anaphylaxis to mefenamic acid in a patient with new onset of systemic lupus erythematosus", *Allergol Immunopathol (Madr)*, 38(4), pp. 224-226.
60. M. Worm, G. Edenharter, et al. (2012), "Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe", *Allergy*, 67(5), pp. 691-698.
61. M. Worm, W. Francuzik (2018), "Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry", *Allergy*, 73(6), pp. 1322-1330.
62. Mali Shrikant (2012), "Anaphylaxis during the perioperative period", *Anesth Essays Res*, 6(2), pp. 124–133.
63. Manivannan Veena, Decker Wyatt W., et al. (2009), "Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis", *Int J Emerg Med*, 2(1), pp. 3-5.
64. Maria Isabel Montañez, Cristobalina Mayorga (2017), "Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis", *Front Immunol*, 8, pp. 614.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

65. Maria José Torres, Adriana Ariza, et al. (2010), "Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions", *J Allergy Clin Immunol*, 125(2), pp. 502-505.
66. Mariana Castells (2017), "Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: the role of desensitizations", *Frontiers in Immunology*, 8, pp. 1472.
67. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2017), "Hyoscine butylbromide (Buscopan) injection: risk of serious adverse effects in patients with underlying cardiac disease", *Drug Safety Update* 10(7), pp.
68. Meyboom R. H, Lindquist M. (2002), "Signal selection and follow-up in pharmacovigilance", *Drug Saf*, 25(6), pp. 459-465.
69. Min-Hye Kim Suh-Young Lee (2014), "Anaphylaxis to Iodinated Contrast Media: Clinical Characteristics Related with Development of Anaphylactic Shock", *PLoS One*, pp.
70. Morita Eishin, Kunie Kohno (2007), "Food-dependent exercise-induced anaphylaxis", *Journal of Dermatological Science*, 47(2), pp. 109-117.
71. Muraro Antonella, Worm Margitta, et al. (2021), *EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update)*, pp.
72. Nassiri Maria, Babina Magda (2015), "Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(2), pp. 491-499.
73. Nguyen Khac-Dung, Nguyen Hoang-Anh, et al. (2018), "Drug-Induced Anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: Trends and Specific Signals from a Disproportionality Analysis", *Drug Safety*, pp.
74. Nguyen Khac Dung, Nguyen Hoang Anh (2019), "Drug-Induced Anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: Trends and Specific Signals from a Disproportionality Analysis", *Drug Saf*, 42(5), pp. 671-682.
75. Organization World Health (2021), *WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021*, pp.
76. P. Dewachter, L. Savic (2019), "Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management", *BJA Education*, 19(10), pp. 313-320.
77. P. Perel, I. Roberts (2012), "Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients", *Cochrane Database Syst* pp.
78. P. Vadas, M. Gold, et al. (2008), "Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis", *N Engl J Med*, 358, pp. 28-35.
79. P.C. Waller., W. Harrison (2017), *An introduction to pharmacovigilance*, John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, UK, pp.
80. P.H.M. Sadleir, R.C. Clarke, et al. (2013), "Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011", *BJA* 110(6), pp. 981–987.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

81. P.J. Turner, M.H. Gowland, et al. (2015), "Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data", *J Allergy Clin Immunol*, 135(4), pp. 956.
82. P.M. Sanz ML Gamboa, B.E. Garcia-Figueroa, et al. (2010), *Anaphylaxis Chemical Immunology and Allergy*, pp. 13-17.
83. Panesar S. S., Javad S., et al. (2013), "The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review", *Allergy*, 68(11), pp. 1353-1361.
84. Patel Tejas K., Patel Parvati B. (2014), "Drug-induced anaphylactic reactions in Indian population: A systematic review", *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 18(12), pp.
85. R.A. Kamtane, V. Jayawardhani (2012), "Knowledge, attitude and perception of physicians towards adverse drug reaction (ADR) reporting: A pharmacoepidemiological study", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(3), pp. 210-214.
86. Ring Johannes, Klimek Ludger (2018), "Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis", *Deutsches Ärzteblatt International* 115(528-534), pp.
87. Roger J. Yu, Matthew S. Krantz, et al. (2020), "Emerging Causes of Drug–Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis– Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)", pp. 819-829.
88. Ruëff Franziska, Przybilla Bernhard (2009), "Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(5), pp. 1047-1054.
89. S. Olsson (1998), "The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts", *Drug Saf*, 19(1), pp. 1-10.
90. S. Welting, T. Buddingh (2020), "The BUSCOPAN study: a randomized-controlled non-inferiority trial of a continuous butylscopolamine infusion versus placebo in patients with a renal colic not responding to oral non-steroidal anti-inflammatory drugs", *World Journal of Urology* 39, pp. 2747–2752.
91. S.B. Cindy, K. Thatchai (2013), "Heterogeneity in presentation and treatment of catamenial anaphylaxis", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 111(2), pp. 107-111.
92. S.M. Megan, M. Fernanda Bellolio (2017), "Risk factors for severe anaphylaxis in the United States", *Ann Allergy Asthma Immunol*, 119(4), pp. 356-361.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

93. Shaker Marcus, Wallace Dana (2019), "Simulation of Health and Economic Benefits of Extended Observation of Resolved Anaphylaxis", *JAMA*, 2(10), pp.
94. Silva Debra de, Singh Chris (2020), "Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review", *Allergy*, 0, pp. 1-14.
95. Sugizaki Chizuko, Sato Sakura (2023), "Analysis of drug-induced anaphylaxis cases using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database – secondary publication", *Allergology International*, pp.
96. The International Council for Harmonisation (2022), *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) version 25.1*, pp.
97. Turner Paul J., Jerschow Elina (2017), "Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), pp. 1169-1178.
98. V. Astrid, Os-Medendorp Harmieke van (2016), "Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important", *Immunity, Inflammation and Disease* 4(4), pp. 392-400.
99. V. Cardona, O. Luengo (2012), "Co-factor-enhanced food allergy", *Allergy*, 67(10), pp. 1316-1318.
100. V. Moneret, C. Latarche (2008), "Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study", *Bulletin de L'academie Nationale de Medecine*, 193(2), pp. 351-363.
101. Wang Yichao, Allen Katrina J., et al. (2019), "The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review", *Allergy*, 74(6), pp. 1063-1080.
102. Warisara Srisuriyachanchai, R.C. Anthony, et al. (2022), "Exploring Healthcare Professionals' Practices and Attitudes towards Monitoring and Reporting of Severe Adverse Drug Reactions", *Healthcare (Basel)*, 10(6), pp. 1077.
103. Webb Erin, Cristina Hernández-Quevedo (2020), "Restarting more routine hospital activities during COVID-19: approaches from six countries", *Eurohealth*, 26(2), pp. 68-72.
104. Webb Luke M., Lieberman Phil (2006), "Anaphylaxis: a review of 601 cases", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(1), pp. 39-43.
105. Weiss Doris, Kinaciyan Tamar (2019), "Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by mefenamic acid", *JAAD Case Rep*, 5(1), pp. 89-90.
106. Wölbing F., Fischer J., et al. (2013), "About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis", *Allergy*, 68(9), pp. 1085-1092.
107. Yan Chen, J Guo Jeff (2008), "Comparison of Sensitivity and Timing of Early Signal Detection of Four Frequently Used Signal Detection Methods: An Empirical Study Based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database", *Pharmaceutical Medicine*, pp. 359-365.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

108. Zhao Ying, Sun Shusen (2018), "Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database", *Int J Clin Pharm*, 40(5), pp. 1349-1358.
109. Báo Nhân Dân (2022), "Dấu mốc quan trọng 2 năm đại dịch Covid-19 tấn công Việt Nam", Retrieved 05/06/2023, from https://special.nhandan.vn/daumoc-Covid-19/index.html.
110. Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế (2023), "Ngân hàng dữ liệu ngành Dược - Drugbank", Retrieved 05/06/2023, from https://drugbank.vn/.
111. Đài truyền hình Việt Nam (2019), "Việt Nam đang phải giải quyết gánh nặng bệnh tật kép", Retrieved 05/06/2023, from https://vtv.vn/xa-hoi/viet-nam-dang-phai-giai-quyet-ganh-nang-benh-tat-kep-20220426134320503.htm.
112. Parliament of Australia (2019), "Overview of allergies and anaphylaxis in Australia", Retrieved 05/06/2023, from https://www.aph.gov.au/Parliamentary_Business/Committees/House/Health_Aged_Care_and_Sport/Allergiesandanaphylaxis/Report/section?id=committees%2Freportrep%2F024422%2F72559.
113. Uppsala Monitoring Center (2019), "Vigilyze - an instant graphical overview of global data to support evaluation of domestic data (avaiable for National Pharmacovigilance Centers participating in WHO Programme for International Drug Monitoring)", Retrieved 05/06/2023, from https://who-umc.org/pv-products/vigilyze/.
114. WHO Collaborating Centre for Drug Stastics Methodology (2023), "ATC/DDD Index 2023", Retrieved 05/06/2023, from https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

PHỤ LỤC 1: Biểu mẫu báo cáo ADR

BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT

Nơi báo cáo:……
Mã số báo cáo của đơn vị:……
Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý):……

Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN

1. Họ và tên:……	2. Ngày sinh:……/……/…… Hoặc tuổi:……	3. Giới tính ☐ Nam ☐ Nữ	4. Cân nặng:……

B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)

5. Ngày xuất hiện phản ứng:……/……/……	6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):……
7. Mô tả biểu hiện ADR	8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng
	9. Tiền sử (*dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận…*)
	10. Cách xử trí phản ứng

11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

☐ Tử vong ☐ Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện ☐ Dị tật thai nhi

☐ Đe dọa tính mạng ☐ Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề ☐ Không nghiêm trọng

12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng

☐ Tử vong do ADR ☐ Chưa hồi phục ☐ Hồi phục có di chứng ☐ Không rõ

☐ Tử vong không liên quan đến thuốc ☐ Đang hồi phục ☐ Hồi phục không có di chứng

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR

STT	13.Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong *ngày/ tuần/ tháng.*	Đường dùng	Ngày điều trị (*Ngày/tháng/năm*)		Lý do dùng thuốc
								Bắt đầu	Kết thúc	
i										
ii										
iii										
iv										

STT (Tương ứng 13.)	14.Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?				15.Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?			
	Có	Không	Không ngừng/giảm liều	Không có thông tin	Có	Không	Không tái sử dụng	Không có thông tin
i	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ii	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
iii	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Trung tâm DI&ADR Quốc gia tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

iv	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

16. Các thuốc dùng đồng thời (*Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR*)

Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm) Bắt đầu	Kết thúc	Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm) Bắt đầu	Kết thúc

D. PHẦN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ

17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR

☐ Chắc chắn ☐ Không chắc chắn ☐ Khác :……

☐ Có khả năng ☐ Chưa phân loại ……

☐ Có thể ☐ Không thể phân loại ……

18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?

☐ Thang WHO ☐ Thang Naranjo ☐ Thang khác:……

19. Phần bình luận của cán bộ y tế (nếu có)

E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO

20. Họ và tên:…… Nghề nghiệp/Chức vụ:……

Điện thoại liên lạc:…… Email:……

21. Chữ ký	22. Dạng báo cáo: ☐ Lần đầu/ ☐ Bổ sung	23. Ngày báo cáo:……/……/……

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vắc xin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

Cách báo cáo:

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phần anh/chị có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:

Thư: **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**
Trường Đại học Dược Hà Nội
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội

Fax: 024 3933.5642

Điện thoại: 024 3933.5618

Website: http://canhgiacduoc.org.vn
Email: di.pvcenter@gmail.com

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web http://canhgiacduoc.org.vn. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại 024 3933 5618 hoặc theo địa chỉ email di.pvcenter@gmail.com.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nữ hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	☐	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	☐
2. Phân loại phản ứng • ☐ Thuốc mới ☐ Thuốc cũ • ☐ Nghiêm trọng ☐ Không nghiêm trọng	☐	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	☐
		5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	☐

6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

☐ Đe dọa tính mạng/ gây tử vong ☐ Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện ☐ Gây dị tật/ tàn tật ☐ Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc

7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	☐	Ngày gửi ……/……/…….	8. Gửi báo cáo cho UMC	☐	Ngày gửi ……/……/…….

9. Kết quả thẩm định

☐ Chắc chắn ☐ Không chắc chắn ☐ Khác:……
☐ Có khả năng ☐ Chưa phân loại ……
☐ Có thể ☐ Không thể phân loại ……

10. Người quản lý báo cáo ……	11. Ngày:……/……/…….	12. Chữ ký

DI&ADR
Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC